

MARÍLIA CECHINEL GOULART

**LEVANTAMENTO DE CUSTOS DE UM TRANSPLANTE
RENAL EM SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

MARÍLIA CECHINEL GOULART

**LEVANTAMENTO DE CUSTOS DE UM TRANSPLANTE
RENAL EM SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina**

**Presidente do colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Marasciulo
Professor co-orientador: Prof. Dr. Joel de Andrade**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, JOSÉ RONALDO GOULART e JUÇARA CECHINEL GOULART, pelo amor, exemplo, e empenho durante todos esses anos de minha vida estudantil. Ao meu irmão EDUARDO CECHINEL GOULART pela paciência e compreensão.

Ao Dr. ANTÔNIO CARLOS MARASCIULO pela orientação, boa vontade e estímulo na realização deste trabalho.

Ao Dr. JOEL DE ANDRADE pela idealização e apoio na elaboração deste estudo.

Ao Dr. RODRIGO O. SCHMITZ pelo apoio na realização deste trabalho.

Aos colegas com quem convivi e aos amigos que fiz, pela luta, angústias e alegrias que passamos juntos.

A todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização deste estudo, o meu muito obrigada.

RESUMO

Introdução: A insuficiência renal crônica (IRC) é doença com elevadas taxas de incidência e de prevalência em nosso meio, que tem como forma de opção terapêutica o transplante renal.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo fazer o levantamento dos custos diretos médicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), envolvidos no processo de transplante.

Métodos: Este trabalho estima os custos diretos médicos relacionados ao processo de transplante renal e ao acompanhamento do paciente submetido a este tratamento, até o período de um ano após a intervenção. Esses dados foram tabulados conforme valores apresentados em tabelas do SIA/SUS – abril/2006, e fundamentado nas normas do protocolo nacional de transplantes do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o mesmo utilizado pelo Hospital Governador Celso Ramos.

Resultados: Com o levantamento dos valores envolvidos nesse processo, chegou-se a um custo total de R\$ 18.899,33. Desse total, 60% foram com medicação imunossupressora, 24%, com exames laboratoriais e imunológicos, 3% com outros exames, 1% com diárias em hospital, 11% com o procedimento cirúrgico propriamente dito e 1%, com consultas ao nefrologista, durante o acompanhamento ambulatorial até um ano após.

Conclusão: O transplante renal é uma opção terapêutica que tem seu custo-efetividade favorecido à medida que se estende o período de análise, visto que seu custo basal é minimizado com o passar do tempo, devido à redução nas dosagens das drogas imunossupressoras. Além disso, proporciona maior qualidade de vida ao paciente renal crônico, com a independência da diálise, e sua reabilitação social.

ABSTRACT

Introduction: Chronic renal failure has a high incidence and prevalence in our environment and has the renal transplantation as an therapeutic option.

Objective: This study aims at the direct medical costs to the Public Health System (*SUS*), involved on the transplantation process.

Methods: The present study estimates the direct medical costs, related to renal transplantation and to the follow-up of the patients submitted to this treatment, until one year after the procedure. These data were organized according the SIA/SUS values – April/2006, and based on the national transplantation protocol by the Health Ministry (*MS*), which is used by the Governador Celso Ramos Hospital.

Results: The total costs reached R\$ 18.899,33. From the total ammount, 60% were spent on imunossupressive drugs, 24% on laboratory and immunologic exams, 3% on other exams, 1% daily hospital rates, 11% surgical procedures itselfes, and 1%, nephrologists appointments, for the one year follow-up.

Conclusion: Renal transplantaion is a high cost-effectiveness treatment option, as long as the analysis time is extended, assuming that its basal costs are minimized, due to the reduction of the imunossupressive drugs, and also promotes a higher life quality to the patient, which becomes independent from dialysis, and socially rehabilitated.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICO

Tabela 1 - Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano.....	16
Tabela 2 - Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano	17
Tabela 3 - Custos com as diárias em hospital, durante o transplante renal – doador vivo	18
Tabela 4 - Custos, para o SUS, com a medicação imunossupressora utilizada até o período de um ano do transplante renal – doador vivo	18
Tabela 5 - Custos diretos médicos, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS.....	18
Gráfico 1 - Custos diretos médicos, em porcentagem, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS	19

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CNCDO/SC: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos de Santa Catarina

CIHT: Comissão Intra-Hospitalar de Transplantes

SIA: Sistema de Informação Ambulatorial

SUS: Sistema Único de Saúde

MS: Ministério da Saúde

SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

HGCR: Hospital Governador Celso Ramos

TRS: Terapia Renal Substitutiva

IRC: Insuficiência Renal Crônica

IRCT: Insuficiência Renal Crônica Terminal

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

DM: Diabetes Mellitus

RFG: Taxa de Filtração Glomerular

CAPD: Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

CCPD: Diálise Peritoneal Cíclica Contínua

DPI: Diálise Peritoneal Intermitente

HLA: Antígeno Leucocitário Humano

ECG: Eletrocardiograma

ECO: Ecocardiograma

USG: Ultra-Sonografia

UCM: Uretrocistografia Miccional

CSA: Ciclosporina A

MMF: Micofenolato Mofetil

PDN: Prednisona

VDRL: *Veneral Disease Research Laboratories*

TGO: Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica

TAP: Tempo de Protrombina

KTTP: Tempo de ativação parcial de tromboplastina.

LHD: lactate dehydrogenase

Gama-GT: gama-glutamyltranspeptidase

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE TABELAS E GRÁFICO	vi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	vii
SUMÁRIO	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	11
3. MÉTODO	12
3.1. Delineamento do estudo	12
3.2. Procedimentos	12
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
NORMAS ADOTADAS	25
ANEXO 1.....	26

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é doença com altas taxas de morbidade e mortalidade em nosso meio e em todo o mundo. Apresenta evolução geralmente lenta, e decorre de perda progressiva da função renal, devido à diminuição da taxa de filtração glomerular para a excreção de catabólitos ^{2,3}.

Segundo Batista e Lopes (2004), esta doença sofre progressivo aumento nas suas taxas de incidência, em decorrência do incremento da prevalência de algumas enfermidades crônicas degenerativas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM). A falha na detecção precoce destas doenças facilita o desenvolvimento da IRC e a entrada de pacientes, em idade cada vez mais precoce, em terapia renal substitutiva (TRS) ⁴.

A taxa de filtração glomerular avalia a função renal e pode ser avaliada clinicamente pela medida da depuração de creatinina em urina de 24 horas. É considerada normal quando entre 110 a 120mL/min., correspondendo à filtração de cerca de dois milhões de néfrons (glomérulos e túbulos renais) ².

A redução da função de filtração renal leva à retenção, no organismo, de solutos tóxicos, originados principalmente do metabolismo protéico, e que podem ser avaliados indiretamente pelas dosagens da uréia e creatinina plasmáticas, que se elevam progressivamente. Redução da atividade renal de até 50% não apresenta manifestações clínicas consistentes. Perdas maiores da função de filtração causam a síndrome urêmica, conjunto de sinais e sintomas que afetam praticamente todos os órgãos e sistemas do organismo. A rígida correção do estado hipertensivo e a redução do conteúdo protéico da dieta são capazes de retardar a progressão do dano renal ², de onde se conclui que as ações de promoção e prevenção em todos os níveis da atenção à saúde são fundamentais para o êxito quando se pensa em intervir na história natural da doença renal.

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), as principais doenças reportadas como causas da insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em pacientes incidentes são a hipertensão arterial sistêmica – 24,1%, as glomerulonefrites – 23,5% e o diabetes mellitus – 17% ³.

A IRC classifica-se em cinco fases:

(1) ritmo de filtração glomerular (RFG) normal (>90mL/min.), mas com presença de microalbuminúria (comprovando a lesão renal);

- (2) IRC leve, RFG entre 60 e 89mL/min.;
- (3) IRC moderada, RFG entre 30 e 59mL/min.;
- (4) IRC grave, RFG entre 15 e 29mL/min.;
- (5) IRC terminal, RFG < 15mL/min.

Quando a função renal cair para 10 – 15% e houver manifestações de síndrome urêmica (anemia, fraqueza, perda de apetite, náuseas, vômitos, edema, distúrbios do sono, tremores e asterixis), apesar do tratamento com dieta hipoprotéica, diuréticos e anti-hipertensivos, estará indicada a terapia renal substitutiva (TRS)^{2, 3, 5}.

1. TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Terapia renal substitutiva (TRS) é o nome dado às opções terapêuticas que o doente com IRC tem para se manter em vida. São elas: a diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e o transplante renal^{2, 3, 5}.

1.1 - Na hemodiálise, o sangue flui por tubos, através de circulação extra corpórea, para um dialisador (filtro especial), que filtrará os resíduos e o excesso de líquido. Esta modalidade de tratamento requer sessões de duas a quatro horas, geralmente três vezes por semana, e um acesso vascular deve ser feito antes da primeira sessão.

1.2 – Na diálise peritoneal, o excesso de água e de resíduos será removido através de uma membrana peritoneal com uma solução purificadora (dialisato), após a colocação de um catéter de diálise (de Tenckhoff) no músculo reto abdominal.

Tipos de diálise:

1.2.1 – Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (CAPD): não requer máquinas, pode ser feita em qualquer lugar limpo. O dialisato passa de uma bolsa plástica para o abdomen do paciente através do catéter de diálise e permanece no abdômen do paciente com o catéter lacrado. Depois de, aproximadamente, quatro a seis horas, a solução é escoada pelo paciente, que deve repleencher seu abdomen com a solução fresca; e o processo de limpeza recomeça. A solução deve ser trocada quatro vezes ao dia.

1.2.2 – Diálise Peritoneal Cíclica Contínua (CCPD): é semelhante à CAPD, porém necessita de uma máquina que se conecta ao catéter e automaticamente infunde e drena o dialisato do abdomen do paciente. A máquina opera durante a noite, enquanto o indivíduo dorme. Este processo dura de dez a doze horas.

1.2.3 – Diálise Peritoneal Intermitente (DPI): é semelhante à CCPD; pode ser feita em ambiente domiciliar ou hospitalar, porém leva muito mais tempo (até 36 – 42 horas/semana) ^{2,3}.

Verifica-se que o paciente em terapia dialítica passa a maior parte do seu tempo útil (três a cinco horas/dia, três vezes/semana) ocupado com este tratamento, sob o risco de infecções de todos os tipos e de potenciais seqüelas de origem psicológica, física e social, cujos custos são de difícil, se não impossível avaliação ⁶.

Uma opção efetiva e de menor custo para a reabilitação de um paciente portador de IRCT é o transplante renal. Embora a diálise e o transplante sejam tratamentos complementares, existe hoje consenso quanto às vantagens do transplante em termos de qualidade de vida (possibilidade de independência da diálise) e de custos ¹. Para a maioria dos pacientes urêmicos crônicos, o transplante oferece a melhor oportunidade de sobrevida em longo prazo e reabilitação – a taxa dos pacientes que permanecem em diálise é 30 a 40% maior quando comparada aos que recebem rim transplantado – e com menor custo social – seu custo acumulado em cinco anos é menor do que qualquer modalidade de diálise ^{7, 8, 9}. A diálise, por melhor e mais moderna que seja, não pode substituir plenamente o rim doente, mas o rim transplantado sim ^{10, 11}.

1.3 – Transplante Renal: é a opção de tratamento para o paciente urêmico, em que um rim saudável é retirado de um doador compatível imunologicamente, e implantado na região de fossa ilíaca do receptor, de modo que substitua as funções não mais realizadas pelo rim doente. Esta forma de tratamento é parte deste estudo e é descrita com mais detalhes no item 2.1.

2 – TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Em Santa Catarina, embora tardiamente em relação aos grandes centros brasileiros, houve impulso inicial da era de transplantes em julho de 1978, através do primeiro transplante renal de cadáver realizado em Joinville, um aumento lento, porém gradual, vem sendo observado ¹². A notificação de potenciais doadores era realizada por cada equipe de transplante, não havendo integração entre as equipes, nem coordenação, nem controle pela Secretaria de Estado da Saúde.

Com a finalidade de tentar organizar um sistema mais integrado na capital do Estado, foi criada uma central regional em Florianópolis em meados de 1997, através de uma portaria governamental. No início de 1999, foi então criada a Central de Notificação, Captação e

Distribuição de Órgãos de Santa Catarina – CNCDO/SC. Esta Coordenadoria iniciou suas atividades em maio do mesmo ano, com o objetivo de receber todas as notificações de Possíveis Doadores do Estado; responsabilizar-se pelas captações, organizando equipes; incentivar e participar de campanhas de doação de órgãos; distribuição dos órgãos doados baseada na compatibilidade do antígeno leucocitário humano – HLA - e, finalmente, fiscalizar todo o processo de captação e transplante com apoio e regulamentação da Secretaria Estadual da Saúde, no sentido de aumentar o número de transplantes no Estado.

A habilidade em conseguir um órgão para transplante é limitada, inicialmente, pela oferta de órgãos. Uma opção para aumentar o número de transplantes tem sido doadores vivos¹³. Contudo, a estratégia não tem sido uma solução para a escassez de órgãos, já que nem todos os pacientes e doenças são passíveis de contarem com doadores vivos. Alternativa é o transplante de doadores com o coração parado¹⁴.

Um dos grandes empecilhos do transplante com doador cadáver em geral é que a remoção dos órgãos deve ser primordialmente em pacientes que apresentam morte encefálica, isto é, pacientes que apresentam completa cessação das atividades cerebrais de forma irreversível, mas que mantêm temporariamente os batimentos cardíacos. Estima-se que 1-4% das pessoas que morrem em hospitais e 10 a 15% das mortes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentem o quadro de morte encefálica, podendo, então, ser Potenciais Doadores¹⁵.

Os estágios que farão com que um paciente identificado como um possível doador seja testado para ser convertido em potencial doador e doador efetivo é chamado de processo de doação. Envolve a introdução do conceito de doação de órgãos na família, a solicitação da doação, a sinalização do consenso de doação, a confirmação de morte encefálica e a captação propriamente dita. O doador deve ser mantido em condições clínicas estáveis antes e depois da morte encefálica. Seguindo a retirada, a preservação dos órgãos é realizada antes da distribuição e transplante^{3,6}.

O processo que compreende da doação ao transplante é complexo e influenciado por vários fatores, como legislação, treinamento, opinião pública e custos. Segundo protocolo nacional, na etapa de procura e captação de órgãos, cabe ao médico assistente, em especial ao intensivista e à equipe de transplantes⁶:

- a) identificar o potencial doador, conhecendo as contra-indicações relevantes à doação;
- b) realizar o diagnóstico de morte encefálica, de acordo com a legislação vigente¹⁶;
- c) informar a família sobre a condição do paciente;

d) notificar a autoridade competente sobre a existência do potencial doador, seja a Comissão Intra-Hospitalar de Transplantes (CIHT) ou à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos (CNCDO) de sua região;

e) manter o doador em boas condições médicas ^{17, 18};

f) enviar o órgão ao local da cirurgia do receptor.

Vale frisar que morte encefálica é um diagnóstico médico que deve ser investigado sempre que suspeito e sua ocorrência é de notificação obrigatória ¹⁶.

Pelo sistema atual, a demanda de potenciais receptores é distribuída em fila de espera órgão/tecido-específica e por região. Em 31 de março de 2007, estavam registrados 330 pacientes na lista de espera em Santa Catarina aguardando rim ⁶.

2.1 - TRANSPLANTE RENAL

O primeiro transplante renal com doador vivo relacionado no Brasil foi realizado em 1964, no Rio de Janeiro ¹⁹. Embora alcancem resultados comparáveis aos dos melhores centros do mundo, no Brasil o número de procedimentos permanece aquém das necessidades assistenciais devido, principalmente, a dificuldades de custeio e carência de doadores ²⁰.

Dentre as formas de terapia renal substitutiva (TRS), o transplante renal mostra-se como a opção mais efetiva para a reabilitação sócio-econômica do paciente renal crônico e para melhora da sua qualidade de vida. E estabeleceu-se como tratamento adequado a partir da década de 60, com o uso do esquema de imunossupressão ².

2.1.1 – Terapia imunossupressora

É a supressão da resposta imunológica do corpo a uma substância estranha, como, por exemplo, o rim transplantado.

Desde 1954, com o primeiro transplante renal bem sucedido, realizado entre irmãos gêmeos univitelinos, em Boston, foram testadas e introduzidas diferentes terapias imunossupressoras capazes de diminuir ou impedir a resposta imune ao enxerto renal. A principal delas, e que permitiu o avanço nessa área, foi a introdução da azatioprina, usada por muito tempo em associação com altas doses de corticóides. Porém, foi com a introdução da ciclosporina (CsA), em 1983, que se observou grande melhora na sobrevida do enxerto a curto prazo, diminuindo a incidência de rejeição aguda em torno de 15% ²¹.

Na segunda metade da década de 90, foram introduzidos na terapia de imunossupressão, o micofenolato mofetil (MMF) e o sirolimo (SRL), que aumentaram o arsenal de opções de drogas, melhorando ainda mais a sobrevida do enxerto em curto prazo ²².

A adequação, para cada paciente, de um nível ideal de imunossupressão, capaz de prevenir a rejeição aguda e crônica, com menor risco de infecção e de efeitos adversos, é um desafio para a equipe de transplante. São incontáveis os protocolos existentes.

A terapia imunossupressora atual baseia-se em uma fase pré-adaptativa e em outra, pós-adaptativa, de acordo com a relação entre enxerto renal e resposta imune do receptor, de modo que a incidência de rejeição seja diminuída ao máximo, com a menor dose possível de imunossupressores. Logo, a imunossupressão na fase pré-adaptativa tem como objetivo prevenir ou atenuar a rejeição ao enxerto, que é mais frequente no período de três a seis meses após o transplante, e manter adequada função renal até a fase pós-adaptativa, quando as drogas serão reduzidas ou até retiradas ^{11, 22}.

A imunossupressão convencional inicia-se já no dia anterior ao transplante com uma droga inibidora da calcineurina (ciclosporina - CsA - ou tacrolimo), um segundo agente (azatioprina ou micofenolato mofetil - MMF), e um corticóide (prednisona – PDN) a partir do quinto dia após o transplante. A CsA é iniciada com uma dose de 8mg/kg/dia, o MMF, com 2g/dia e a PDN com 1mg/Kg/dia. Após três a seis meses de acompanhamento pós-transplante, e de acordo com o estado do paciente, incluindo suas condições clínicas, exames laboratoriais e dosagem sérica de CsA, as drogas têm suas doses minimizadas ²².

Além da resposta imune celular contra os antígenos do enxerto, a imunidade humoral na rejeição ao enxerto tem recebido ênfase e estudo. Sabe-se atualmente que podem ser produzidos anticorpos contra o enxerto renal em qualquer fase pós-transplante e estes podem ser direcionados a antígenos HLA ou não, daí a importância do acompanhamento ambulatorial no pós-transplante e da administração de imunossupressores pelo resto da vida ²³. Estudos têm demonstrado que esta resposta humoral é insensível à CsA e à azatioprina, porém o MMF mostrou bloquear esta produção de anticorpos ²⁴. Portanto, novas terapias têm levado em conta também o bloqueio à resposta humoral como nova estratégia imunossupressora, e, com isso as doses de MMF, durante o acompanhamento até um ano após o procedimento, têm sido mantidas. Por outro lado, as doses de CsA são ajustadas de acordo com a dosagem sérica de CsA do receptor, e as doses de PDN costumam ser minimizadas conforme as condições clínicas e laboratoriais do paciente ^{22, 23 24}. Nunca, sob hipótese alguma, o paciente pode interromper ou modificar a medicação por conta própria, ou deixar de realizar os exames indicados. É uma obrigação para o resto da vida. Uma falha pode ser

fatal, visto que a crise de rejeição pode ocorrer a qualquer momento, mesmo após muitos anos de um transplante bem sucedido ^{6, 22}. Com os progressos da terapia imunossupressora e da seleção imunogenética, observa-se o aumento da sobrevida de pacientes transplantados, sem a necessidade de procedimentos complementares de diálise para a manutenção da função renal ¹¹.

2.1.2 – Indicações para o transplante renal

Todo paciente renal crônico pode submeter-se ao transplante, desde que apresente algumas condições clínicas, como: não ter lesões em outros órgãos que impeçam o transplante, como cirrose, acidentes vasculares ou câncer; suportar uma cirurgia com duração aproximada de três a seis horas; não ter infecções ou focos ativos na urina, nos dentes, tuberculose ou fungos; e não ter problemas imunológicos adquiridos por muitas transfusões ou gestações ^{10, 25}.

2.1.3 – Contra-indicações para o transplante renal

O rim pode ser doado por pessoas vivas e por pessoas em morte encefálica.

A vantagem do transplante com doador vivo é a melhor sobrevida do paciente e do enxerto. Além disso, o número de doadores cadavéricos disponíveis é muito menor do que o número de pacientes renais crônicos em lista de espera por transplante ^{3, 6}.

O doador vivo deve ser adulto, com idade superior a 21 anos (dando-se preferência para doadores acima de 30 anos); em geral a idade máxima não deve ser superior a 70 anos, e deve estar em plena consciência do ato que está praticando ^{3, 6}.

Exames clínicos, laboratoriais e imunológicos são realizados também no doador, que se não for portador de doenças contagiosas e for sorologicamente igual ao receptor, é submetido ao estudo anatômico do seu trato urinário, através de exames de imagem. Caso não haja variações anatômicas da irrigação renal, opta-se por fazer a nefrectomia esquerda, por apresentar a veia renal mais longa ^{3, 11}.

É de fundamental importância em todo transplante, seja de doador vivo ou não, que o sangue e os tecidos sejam compatíveis. Para isso devem ser feitos os exames imunológicos de tipagem de sangue (ABO), tipagem HLA e a prova cruzada HLA ^{10, 25}. Se esta prova for positiva, significa que há incompatibilidade entre doador e receptor, e, neste caso, o transplante renal está contra-indicado, devido à grande chance de rejeição ao enxerto.

A prática clínica de transplante renal obedece a Lei Federal no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, segundo a qual, a realização de transplantes só poderá ser realizada por estabelecimentos de saúde, público ou privado, e por equipes médico-cirúrgicas previamente autorizados pelo Ministério da Saúde ^{3, 6}.

O enxerto é implantado na região inferior do abdomen do receptor, sem a necessidade de excisão do rim doente ^{3, 11}.

A permanência do receptor no hospital é de aproximadamente dez a quatorze dias, enquanto que o doador tem uma permanência média aproximada de três dias ^{2, 6, 11}.

Após a cirurgia, iniciam-se os cuidados médicos que vão durar para toda a vida do paciente transplantado. Exames clínicos e laboratoriais são feitos diariamente durante os primeiros dez a 20 dias, visando o diagnóstico precoce e a prevenção de rejeições ^{2, 11}.

Após a alta hospitalar, o paciente transplantado é submetido a consulta ambulatorial, exames clínicos e laboratoriais semanalmente, por 30 dias; no segundo e no terceiro mês após o transplante, as consultas são quinzenais; e a partir daí, consultas mensais até o sexto mês, de acordo com as condições do paciente. Os três primeiros meses costumam ser os mais difíceis e perigosos, porque é o período em que ocorre a maioria (75%) das rejeições e complicações infecciosas ^{2, 11}.

O controle, então, vai se espaçando conforme a evolução clínica do paciente e o estado do rim ^{6, 11}.

3 - ECONOMIA DA SAÚDE

O convívio entre a economia e as profissões da área da saúde é dificultado por várias razões, muitas das quais têm origem nas diversas formas com que cada uma delas considera a assistência à saúde. Tradicionalmente, as profissões de saúde concentram-se na ética individualista, segundo a qual a saúde não tem preço e uma vida salva justifica qualquer esforço. Por outro lado, a economia fixa-se na ética do bem comum ou da ética social ²⁶. Essas diferenças são importantes na medida em que influenciarão as atitudes de cada grupo com relação à utilização dos recursos disponíveis, limitados, frente a uma demanda ilimitada.

Até cerca de trinta anos atrás, havia poucas e limitadas opções para os médicos tratarem seus pacientes, e estes faziam o que lhes era dito ou recomendado pelos médicos. Qualquer valor que contribuía para o processo de tomada de decisão era implícito e determinado pelo médico. Entretanto, frente à limitação de recursos para atenção médica, o empoderamento do paciente/consumidor e um crescente arranjo de opções de intervenções,

faz-se necessário que as decisões sejam tomadas de maneira mais clara e justa. A economia em saúde oferece um modelo explanatório explícito de tomada de decisão baseados em valores subjacentes de eficiência (este, um conceito basal da teoria econômica). Tal abordagem permite que bens e serviços sejam alocados de forma que maximiza o bem-estar da comunidade. Esta não é a única abordagem de tomada de decisão, mas é uma das mais importantes²⁷.

Cada vez mais sistemas nacionais de saúde utilizam análises econômicas para suporte à decisão para a adoção de novas tecnologias na área. São exemplos deste movimento internacional, a criação do National Institute for Clinical Excellence (NICE), órgão ligado ao Sistema Nacional de Saúde inglês (NHS) que tem como principal atribuição o desenvolvimento de estudos de suporte para tomada de decisão e implantação de novas tecnologias pelo NHS. Outros países como Canadá, Austrália, Espanha e Portugal adotam práticas semelhantes. O Ministério da Saúde (MS) do Brasil, através da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Diretoria de Economia da Saúde também caminha em direção à utilização de práticas baseadas em evidências, como apoio à decisão pela implantação de novas tecnologias^{26, 27}.

Nos dias atuais, existe uma demanda internacional de mercado de trabalho para economistas e profissionais de saúde que se interessam pelo tema, visto que são raros os economistas que se interessam e permanecem interessados pelo setor da saúde; e em contrapartida, poucos profissionais da saúde entram no campo econômico²⁶.

A economia da saúde pode então ser definida como um ramo do conhecimento que objetiva otimizar as ações de saúde, ou seja, é o estudo das condições ótimas de distribuição dos recursos disponíveis para assegurar à população a melhor assistência à saúde e o melhor estado de saúde possível, tendo em conta meios e recursos limitados^{26, 28, 29}.

LeGrand (1988) relata que um dos princípios básicos da economia da saúde é a adoção de medidas racionalizadoras que propiciem redução de custos, sem que ocorram impactos negativos nos níveis de saúde. Relata ainda que o objetivo dessas medidas racionalizadoras é aumentar a eficiência (produtividade dos recursos) dos serviços, sem que haja prejuízos na eficácia (no alcance das metas planejadas) ou na efetividade (no alcance coletivo das ações médico-sanitárias).

O crescimento do interesse na mensuração dos custos é guiado pela necessidade de informações a respeito da economia na saúde para o planejamento, gerenciamento e mensuração, em adição à avaliação econômica formal²⁸.

Quando os recursos são limitados, é prudente escolher a alternativa que gere o melhor ganho de saúde, dentro dos recursos disponíveis. Medindo recursos em termos econômicos, o objetivo é identificar o custo de oportunidade, ou seja, o valor da melhor alternativa para prover aquele serviço, visto que todo processo de produção passa também, necessariamente, a ser um processo de escolha, já que os recursos utilizados em um determinado processo produtivo não estarão mais disponíveis para serem usados em qualquer outra alternativa de produção^{28, 29}. Este conceito deixa clara a importância de evitar os desperdícios e a má alocação dos recursos.

Tradicionalmente, classificam-se os custos em diretos ou indiretos.

Custos diretos são aqueles associados diretamente com intervenções com o cuidado à saúde – salários, medicamentos, equipamentos, construções. Esses custos dividem-se ainda em custos médicos e não médicos. Custos médicos são aqueles que se relacionam diretamente com o diagnóstico, tratamento e reabilitação. Incluem-se aí, portanto, exames, medicamentos, procedimentos médicos e dos demais profissionais da equipe de saúde. Os custos diretos não médicos, por sua vez, incluem os gastos com transporte (do paciente e de acompanhantes, se for o caso), alimentação, lavanderia, deslocamentos, cursos de atualização para as equipes de saúde, etc^{26, 28, 29}.

Os custos indiretos associam-se com a redução da produtividade devido à doença, incapacidade laborativa ou morte. Existem ainda, os custos ditos intangíveis, isto é, custos de difícil mensuração (custos da dor, da ansiedade, do desconforto e do sofrimento resultantes da doença ou do tratamento), que também constituem perdas para a sociedade^{28, 29}.

Onde houver uma alternativa de escolhas, é prudente escolher aquela que gere o melhor ganho de saúde, dentro dos recursos disponíveis. Esta é a justificativa para o estudo de custo-efetividade como parte da avaliação dos cuidados com a saúde²⁹. Minimizar os custos do serviço prestado e o volume desses custos, sempre permite mais a ser feito com os mesmos recursos²⁸.

No presente estudo, fez-se uma revisão bibliográfica a respeito da insuficiência renal crônica (IRC), dos transplantes de órgãos, do transplante renal e, por fim, da economia da saúde. Foram levantados os custos diretos médicos, relacionados a um transplante renal e seu seguimento até um ano após a intervenção, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi dimensionar os custos diretos médicos, relacionados a um transplante renal com doador vivo, sob a perspectiva do SUS/SC.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento de estudo

Trata-se de um estudo exploratório, descritivo, de levantamento de custos, que teve como ponto de partida um transplante renal ‘ideal’ – considerando-se o receptor um paciente jovem, sem comorbidades ou intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas durante o período de um ano após o transplante, e que tenha recebido o órgão de um doador vivo aparentado, com compatibilidade HLA.

3.2. Procedimentos

No presente estudo, fez-se uma revisão bibliográfica a respeito da insuficiência renal crônica (IRC), de transplantes de órgãos, do transplante renal e, por fim, da economia da saúde. Foram levantados os custos diretos médicos, relacionados a um transplante renal e seu seguimento até um ano após a intervenção, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Foram colhidos os custos médicos diretos relacionados a um transplante renal, com base em informações institucionais. Os valores, em reais (R\$), foram obtidos através de tabela do sistema de informação ambulatorial - SIA/SUS, de abril de 2006¹. Enquanto que os dados referentes à rotina clínica mediante um transplante renal (exames solicitados, tempo de permanência em hospital, frequência de consultas ao nefrologista e imunossupressão) foram conseguidos por meio do protocolo nacional do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), protocolo este (ANEXO 1) que norteia o processo de transplante renal, utilizado pelo Hospital Governador Celso Ramos - HGCR.

Quanto ao protocolo supracitado, o presente estudo analisou os dados, abaixo relacionados, referentes ao doador e ao receptor, e o seu acompanhamento ambulatorial até um ano após o procedimento:

3.2.1. Preparação do receptor

O primeiro passo é a história clínica e o exame físico cuidadosos.

Todo receptor requer uma avaliação através de exames laboratoriais, imunológicos, radiológicos e cardiográficos.

- Rotina de exames laboratoriais realizados no pré-transplante e no seguimento pós-transplante: hemograma completo; uréia; creatinina; sódio; potássio; cálcio; fosfato; fosfatase alcalina; bilirrubina total e frações; TGO; TGP; glicemia; ácido úrico; gama-GT; LDH; TAP; KPTT; proteínas totais; albumina; gama-globulina; colesterol; triglicerídeos; protoparasitológico. Modelo sorológico, incluindo doença de Chagas, sífilis (VDRL), toxoplasmose, citomegalovírus (CMV); antígenos das hepatites B e C (HBsAg, anti-HBs, anti-Hbc, anti-Hbe, anti-HCV) e anti-HIV. Parcial de urina e urocultura ^{10, 11}.

Esses mesmos exames são solicitados nas consultas de acompanhamento ambulatorial durante o pós-transplante, com exceção do modelo sorológico, que não tem necessidade de ser feito novamente, dos exames de parcial de urina e urocultura, que são realizados aproximadamente uma vez a cada dois meses e do exame protoparasitológico que é realizado aproximadamente uma vez a cada quatro meses. Inclui-se na lista de exames a serem realizados durante o pós-transplante, a dosagem sérica de ciclosporina, quase que diária durante a internação, e, pelo menos a cada duas consultas, para que se ajuste a posologia terapêutica ideal para o paciente.

- Exames imunológicos: referem-se à compatibilidade entre o doador e o receptor, possibilitando a realização do transplante.

Além da compatibilidade ABO, é feita a prova cruzada (*cross-match*) HLA e a tipagem HLA. É escolhido aquele doador que, gozando de boa saúde, apresente a melhor compatibilidade imunológica.

- Outros exames: raios-x de tórax, eletroencefalograma (ECG), ecocardiograma (ECO), ultra-sonografia (USG) de abdomen e uretrocistografia miccional (UCM).

3.2.2. Preparação do doador vivo

Após a seleção do doador mais compatível, de acordo com a tipagem ABO e a tipagem HLA, este é submetido à bateria de exames descrita para o receptor, devendo acrescentar apenas a depuração de creatinina.

O doador deve submeter-se ainda à urografia excretora e à arteriografia renal seletiva bilateral para a avaliação anatômica de seu trato urinário.

Na véspera da intervenção cirúrgica, repete-se a prova cruzada HLA.

3.2.3. Cuidados intra-hospitalares dispensados ao doador e ao receptor

Tanto o doador quanto o receptor são internados em unidade de internação de cuidados não-intensivos, um dia antes da cirurgia para a realização dos exames laboratoriais e imunológicos novamente, além de novos exames ECG e raios-x de tórax. Ao mesmo tempo, na véspera da cirurgia, inicia-se a medicação imunossupressora para o receptor.

Após a cirurgia de nefroureterectomia unilateral para transplante no doador e o implante do órgão no receptor, este vai, geralmente, para uma unidade de cuidados semi-intensivos, onde costuma permanecer por aproximadamente três dias para o melhor controle de uma possível instabilidade hemodinâmica. Após esta etapa, permanece por aproximadamente seis dias em unidade de cuidados não-intensivos. Enquanto que a permanência hospitalar do doador costuma ser de aproximadamente três dias.

Durante a internação, o paciente terá rigoroso controle da sua pressão arterial, do volume hídrico administrado e da diurese, de forma que se identifique qualquer instabilidade hemodinâmica. Neste período, alguns pacientes podem necessitar de medicação anti-hipertensiva.

3.2.4. Manuseio do paciente no pós-transplante precoce

- Avaliação laboratorial: hemograma, eletrólitos, uréia, creatinina e glicose são realizados no final da cirurgia e diariamente durante a primeira semana.

Estudo urodinâmico, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, gama-GT e gama-globulina são realizados uma vez durante a primeira semana após a intervenção cirúrgica.

Dosagem de ciclosporina sérica (imediatamente antes da dose seguinte), para que se possa ajustar a posologia para o tratamento do paciente, de forma que a CsA exerça seu efeito terapêutico, com o mínimo de efeitos indesejados.

Além desses exames, é realizado também o doppler de artérias renais, durante o pós-transplante precoce.

Após a alta hospitalar, o paciente tem acompanhamento ambulatorial, com consultas e exames laboratoriais semanais no primeiro mês (quatro consultas), quinzenais nos próximos dois meses (quatro consultas) e mensais nos próximos três meses (três consultas). O que resulta em 11 consultas até o final do primeiro semestre. A partir de então, o controle vai se espaçando, conforme as condições clínicas e laboratoriais do paciente. Para a análise dos

custos, foram consideradas consultas mensais até o 12º mês, obtém-se um total de 17 consultas ao nefrologista até o final do primeiro ano.

3.2.5. Imunossupressão

A opção de terapia imunossupressora analisada neste estudo foi a associação de micofenolato mofetil (MMF) 500mg - 2g/dia e ciclosporina (CsA) 8mg/kg/dia, iniciados na véspera da cirurgia; com acréscimo da prednisona (PDN) 1mg/kg/dia, a partir do quinto dia de pós-operatório.

Conforme já citado neste estudo, a dose de MMF permanece constante durante o primeiro ano, enquanto que as dosagens de CsA e de PDN são minimizadas de acordo com a dosagem sérica de CsA do receptor, e as doses de PDN costumam ser minimizadas conforme as condições clínicas e laboratoriais do paciente.

Além dos custos levantados neste estudo, pode haver custos adicionais, de difícil mensuração, já que variam de caso para caso, como por exemplo, exames complementares podem se fazer necessários, além dos exigidos pelo protocolo de transplante renal (exames de imagem, biópsia renal). Também pode haver custos com outros medicamentos, necessários em alguns casos, para o melhor controle da pressão arterial ou das taxas de colesterol.

4. RESULTADOS

Verificou-se que os custos, para o SUS, com a realização de exames imunológicos e laboratoriais, durante o processo de transplante para o doador e para o receptor, e até o final do primeiro ano de acompanhamento ambulatorial do receptor, foram de R\$ 4.444,68 conforme se apresenta na **tabela 1**.

Tabela 1 - Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano

Exame	Custo unitário (R\$)	Quantidade		Total	Custo total (R\$)
		Doador	Receptor		
Tipagem ABO	2,73	2	2	4	10,92
Tipagem HLA*	350,00	2	2	4	1400,00
Prova cruzada HLA	300	1	1	2	600
Modelo sorológico	75	1	1	2	150
Hemograma completo	4,11	2	27	29	119,19
Uréia	1,85	2	27	29	53,65
Creatinina	1,85	2	27	29	53,65
Depuração de creatinina	3,51	1	0	1	3,51
Sódio	1,85	2	27	29	53,65
Potássio	1,85	2	27	29	53,65
Cálcio	1,85	2	27	29	53,65
Fósforo	1,85	2	27	29	53,65
Fosfatase alcalina	2,01	2	20	22	44,22
Glicemia	1,85	2	27	29	53,65
Colesterol total	3,51	2	20	22	77,22
HDL	3,51	2	20	22	77,22
Triglicerídeos	3,51	2	20	22	77,22
Bilirrubina total e frações	2,01	2	20	22	44,22
TGO	2,01	2	20	22	44,22
TGP	2,01	2	20	22	44,22
Gama-GT	3,51	2	20	22	77,22
Gama-globulina†	5,96	2	20	22	131,12
Ácido úrico	1,85	2	20	22	40,7
TAP	2,73	2	20	22	60,06
KTTP	5,79	2	20	22	127,38
Proteínas totais	1,85	2	20	22	40,7
Albumina	1,85	2	20	22	40,7
Protoparasitológico	1,65	2	4	6	9,9
Parcial de urina	3,7	2	6	8	29,6
Urocultura	4,33	2	6	8	34,64
Dosagem sérica de CsA	52,33	0	15	15	784,95
Total					4.444,68

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

* Tipagem HLA classes I e II, para transplante renal, doador vivo. Valor unitário: fonte : Hemosc/SC.

† Gama-globulina é um item do exame de eletroforese de proteínas. Esse custo refere-se à eletroforese. Fonte: Laboratório Santa Luzia, Hospital Governador Celso Ramos.

Os custos com a nefroureterectomia unilateral para o transplante foram de R\$ 2.123,60.

O total de consultas ao nefrologista durante o acompanhamento ambulatorial foi de 17. Visto que o custo de cada consulta, para o SUS, é de R\$ 7,55, tem-se um valor total de custos com consulta, de R\$ 128,35.

Os outros exames realizados, além dos imunológicos e laboratoriais, somaram R\$ 557,65 para o SUS, conforme a **tabela 2**.

Tabela 2 – Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano

Exame	Custo unitário (R\$)	Quantidade		Total	Custo total (R\$)
		Doador	Receptor		
Raios-X de tórax	9,5	2	2	4	38
ECG*	3,2	2	2	4	12,8
ECO†	12	1	1	2	24
USG abdome total	21,53	1	1	2	43,06
UCM‡	52,11	0	1	1	52,11
Estudo urodinâmico	131,88	0	1	1	131,88
Urografia excretora	53,69	1	0	1	53,69
Arteriografia renal	84,11	1	0	1	84,11
Doppler artérias renais	118	0	1	1	118
Total					557,65

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

*ECG: eletrocardiograma

†ECO: ecocardiograma

‡UMC: uretrocistografia miccional

Considerando a internação do receptor um dia antes do transplante em unidade que demande cuidado não-intensivo, sua permanência por três dias em unidade semi-intensiva (para melhor acompanhamento após o transplante) e outros seis dias de internação em unidade não-intensiva. Dessa forma, somam-se, para o receptor, três diárias em unidade semi-intensiva e sete diárias em unidade não-intensiva. Enquanto que o doador é internado juntamente com o receptor e tem permanência hospitalar total de, aproximadamente, três dias, em unidade que demande cuidados não-intensivos. Na **tabela 3**, observa-se o número total de diárias e seus respectivos custos para o SUS.

Tabela 3 – Custos com as diárias em hospital, durante o transplante renal – doador vivo

Diárias em hospital	Custo unitário (R\$)	Quantidade Doador	Receptor	Total	Custo total (R\$)
Cuidados semi-intensivos	15,9	0	3	3	47,7
Cuidados não-intensivos	14,85	3	7	10	140,85
Total					188,55

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

Com a medicação imunossupressora, que deverá ser usada pelo paciente para o resto da vida, com dosagens gradativamente menores, obteve-se um custo total aproximado de R\$ 11.456,50, até o final do primeiro ano após o transplante, conforme sumariza a **tabela 4**.

Tabela 4 – Custos, para o SUS, com a medicação imunossupressora utilizada até o período de um ano do transplante renal – doador vivo

Imunossupressor	Apresentação	Custo unitário (R\$)	Quantidade total em 1 ano	Custo total (R\$)
MMF*	compr. 500mg	4,58	1.464,00	6705,12
CSA†	sol. oral 100mg de CsA/ml - frasco 50ml	168,26	27,9	4694,45
PDN‡	compr. 5mg	0,02	2846,51	56,93
Total				11456,5

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

*Micofenolato mofetil

†Ciclosporina

‡Prednisona: custo unitário obtido através da farmácia do Hospital Universitário – HU, segundo a tabela SIA/SUS – abril/2006.

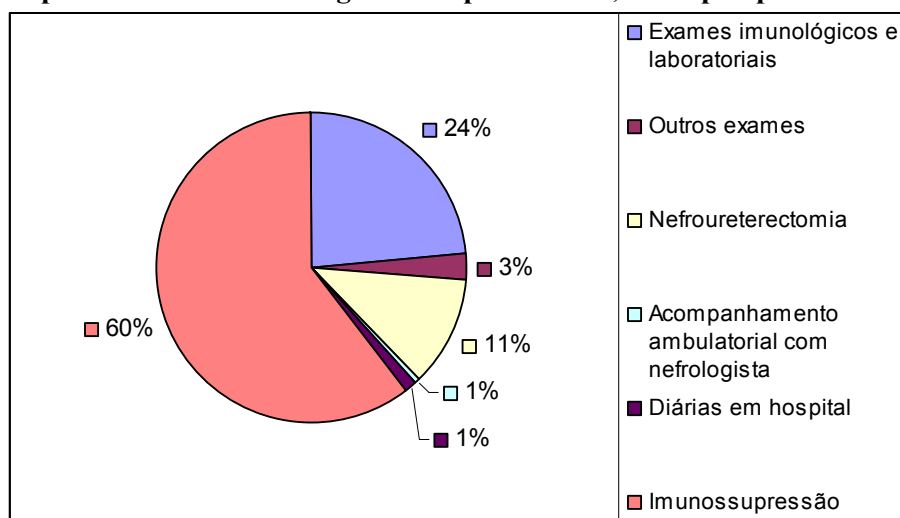
A **tabela 5** sumariza os custos para o SUS, de um transplante renal e do seu seguimento até o final do primeiro ano da cirurgia, em que se atingiu um valor total de R\$ 18.899,33. Porém, neste valor, não está incluído o custo da cirurgia do implante do órgão no receptor (informação esta que não consta na tabela SIA/SUS – abril/2006). Esses dados são apresentados também, em forma de porcentagem, no **gráfico 1**.

Tabela 5 - Custos diretos médicos, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS

CUSTOS DO TRANSPLANTE RENAL ATÉ O FINAL DO PRIMEIRO ANO:	Valor em R\$:
Exames imunológicos e laboratoriais	4444,68
Outros exames	557,65
Nefroureterectomia unilateral	2123,60
Acompanhamento ambulatorial com nefrologista	128,35
Diárias em hospital	188,55
Imunossupressão	11456,5
Total	18.899,33

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

Gráfico 1: Custos diretos médicos, em porcentagem, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS



Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

5. DISCUSSÃO

As grandes conquistas alcançadas ao longo de meio século de transplante renal no Brasil, tornaram a experiência deste transplante segura e confiável. A técnica cirúrgica é padronizada e consagrada em todo o mundo, e os riscos de rejeição aguda foram reduzidos devido à disponibilidade de novos medicamentos imunossuppressores altamente eficientes^{3,6}.

Com os dados levantados neste estudo, foram analisados os custos diretos médicos envolvidos em um processo de transplante renal e no seguimento ambulatorial deste paciente durante um ano após a intervenção, obteve-se um custo total aproximado de R\$ 18.899,33. Sendo que 60% desse total foram custos com a medicação imunossupressora, 24%, com exames laboratoriais e imunológicos, 3% com outros exames, 1% com diárias em hospital, 11% com o procedimento cirúrgico propriamente dito e 1%, com consultas ao nefrologista, durante o acompanhamento ambulatorial até um ano após.

Muito provavelmente este valor é maior, devido à não inclusão nos cálculos (por falta de dados) do custo da cirurgia de implante do rim no receptor.

O valor total encontrado neste trabalho difere bastante daquele apresentado em tabela SIA/SUS – 2002¹ – que cita “transplante renal receptor (doador vivo): R\$ 14.828,17”, e que, presumidamente, não inclui aí os custos com imunossupressão e o acompanhamento pós-transplante.

O presente trabalho analisou o custo do transplante e o seu seguimento no primeiro ano, porém Hariharan S., et al⁷, em seu estudo, mostrou que a melhora do custo-efetividade a favor do transplante se amplia à medida que se estende o período de análise, pois, enquanto o custo basal mesmo quando bem sucedido é elevado, passa a ser mínimo a partir do segundo ano. Presumidamente, pelo fato de que as doses da medicação imunossupressora, cujos custos representam porcentagem significativa dentro do valor total, são diminuídas com o passar do tempo.

Pelo fato de este ser um estudo de levantamento de custos, e por esses valores serem alterados com certa frequência, foi encontrada dificuldade acrescida devido à escassez de parâmetros para comparação. Porém, Netten²⁸, no seu estudo, afirma a existência de um crescente interesse na mensuração dos custos. Este é guiado pela necessidade de informações a respeito da economia na saúde para o planejamento, gerenciamento e mensuração, em adição à avaliação econômica formal.

Neste trabalho, foram levantados apenas os custos diretos médicos relacionados a esta modalidade terapêutica. Quando se trata de saúde, se uma tecnologia ou procedimento proporciona um menor nível de doença, as suas conseqüências manifestam-se tanto em termos de redução de custos com cuidados de saúde, benefício direto, quanto em relação ao valor do tempo livre de doença, que se pode transformar em aumento da capacidade produtiva, benefício indireto, além de diminuir os custos imensuráveis (custos da dor, da ansiedade, do desconforto e do sofrimento) ^{28,29}.

6. CONCLUSÃO

Com os dados levantados neste estudo, foram analisados os custos diretos médicos envolvidos em um processo de transplante renal e no seguimento ambulatorial deste paciente durante um ano após a intervenção, obteve-se um custo total aproximado de R\$ 18.899,33. Sendo que 60% desse total foram custos com a medicação imunossupressora, 24%, com exames laboratoriais e imunológicos, 3% com outros exames, 1% com diárias em hospital, 11% com o procedimento cirúrgico propriamente dito e 1%, com consultas ao nefrologista, durante o acompanhamento ambulatorial até um ano após.

Este estudo teve um caráter exploratório, sem um padrão ou uma alternativa para comparação entre opções, e como tal não pode ser caracterizado como um estudo de avaliação econômica tal como descrito na literatura. Por outro lado, permitiu uma primeira abordagem de dimensionamento de custos relacionada a uma nova tecnologia (transplante renal). São necessários estudos complementares e de maior complexidade para que possamos estabelecer indicadores de custo-efetividade e de custo-utilidade tanto sob a perspectiva do SUS quanto sob a perspectiva mais ampla, da sociedade para o apoio a decisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.saude.gov.br>
2. Prado FC, Ramos J, Valle JR. Atualização Terapêutica 2005: manual prático de diagnóstico e tratamento. 22 ed. – São Paulo: Artes Médicas, 2005; 12: 915-921.
3. <http://www.sbn.org.br>
4. <http://www.datasus.gov.br>
5. Robert W, Schrier MD. Manual of Nephrology – 4th ed. – 11: 161 – 172.
6. <http://www.abto.org.br>
7. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. The New England Journal of Medicine 2000; 342(9):605-612.
8. Milford EL. Organ transplantation - Barriers, outcomes, and evolving policies. Jama 1998; 280(13):1184-1185.
9. Aranzabal J, Pérdigo L, Mijares J, Villar F. Renal transplantation costs: an economic analysis and comparison with dialysis costs. Transplantation Proceedings 1991; 23(5):2574.
10. Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM. Nefrologia – São Paulo: Sarvier, 1995. 19: 227 – 239.
11. Pereira WA. Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos, 2 ed. - Rio de Janeiro: Medsi, 2000. 10: 177 - 199.
12. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. RBT 2000 out/dez; vol VI (4): 5 - 54.
13. Mandal AK, Kalligonis NA, Ratner LE. Expanded criteria donors: attempts to increase the renal transplant donor pool. Adv Ren Repl Ther 2000 Apr; 7 (2): 117 – 130.
14. Balupuri S, Buckley P, Snowden C, Sen MMB, Griffiths P, Hannon M, et al. The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single center 10 year experience. Transplantation 2000 march 15; 69(5): 842-846.
15. Gore SM, Taylor RMR, Wallmork J. Availability of transplantable organs from brain stem dead donors in intensive care units. BMJ 1991 jan 19; 302: 149 – 153.
16. Resolução CFM Nº 1480 de 08 de agosto de 1997. Estabelece critérios diagnósticos de morte encefálica: Conselho Federal de Medicina; 1997.
17. Garcia VD, Abrahão MRC, Hoefelmann N. Procura de órgãos. In: Neumann J, Filho MA, Garcia VD, editors. Transplante de órgãos e tecidos. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 91-102.

18. Pauli C. Conhecendo o funcionamento do Sistema Nacional de Transplantes. Informativo Científico Celso Ramos 2003:8.
19. Noronha IL, Schor N, Coelho SN, Jorgetti V, Romão JE, Zatz R, et al. Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12: 2234-2243.
20. Gore SM, Taylor RMR, Wallmork J. Availability of transplantable organs from brain stem dead donors in intensive care units. *BMJ* 1991 jan 19; 302: 149 – 153.
21. Klintmalm GBG, Hudberg BS, Starlz TE. The organ transplanted patient – immunological concepts and immunosuppression. In: Makowka, L. The handbook of transplantation management. RG Landes, Austin, 72-108. 1991
22. Bertocchi APF, Silva AP, Câmara NOS. Perspectivas em transplante renal: novas terapias a caminho. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – EPM, 2005.
23. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplant* 15; 75(7):1034-1039, 2003.
24. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, Allison AC. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 33(2): 161-73, 1991.
25. Soifer BE, Gelb AW. The multiple organ donors: identification and management. *Ann Intern Med* 1989 may 15; 110: 814 – 823.
26. Piola, SF; Vianna, SM. Economia da Saúde: conceito e contribuição para a gestão da saúde. Brasília: IPEA, 1995.
27. Kernick, D. An introduction to health economics: getting health economics into practice. Radcliffe Medical Press, Abington, UK, 2002
28. Netten A, Dennet J, Knight J. The unit costs of health and social care report. PSSRU, University of Kent, Canterbury, 1998.
29. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1997.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXO 1

Diretrizes para condutas médicas
Projeto Diretrizes Conselho Federal de Medicina
Associação Médica Brasileira

Título: Diretrizes em TRANSPLANTE RENAL

Data final da elaboração: agosto de 2001
novembro de 2001
abril 2002

Nome das Sociedades:

Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)
Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO)

Autoria:

Dra. Irene L. Noronha (Coordenadora)
Dr. Agenor Spallini Ferraz
Dr. Álvaro Pacheco Silva Filho
Dr. David Saitovich
Dra. Deise de Boni Monteiro de Carvalho
Dr. Flávio Jota de Paula
Dr. Henry Campos
Dr. Luiz Estevam Ianhez

Colaboração:

Dr. João Carlos Campagnari (Urologia)
Dr. Ronaldo Esmeraldo (Urologia)
Dr. Luis Fernando Aranha Camargo (Moléstias Infecciosas)
Dr. Nikolas Panajotopoulos (Imunologia)

ÍNDICE

I. TRANSPLANTE RENAL: indicações e contra-indicações

I.1. INDICAÇÕES de TRANSPLANTE RENAL

I.2. CONTRA-INDICAÇÕES para o TRANSPLANTE RENAL

II. DOADOR PARA TRANSPLANTE RENAL

II.1. DOADOR VIVO

II.2. DOADOR CADÁVER

II.2.a. Diagnóstico de morte encefálica

II.2.b. Avaliação clínica e manutenção do doador cadáver

II.2.c. Critérios para seleção do doador cadáver para transplante renal

III. ESTUDO DO RECEPTOR

III.1. Receptor para Transplante renal com doador vivo

III.2. Receptor para Transplante renal com doador cadáver

IV. MANUSEIO DO DOADOR E DO RECEPTOR NO ATO CIRÚRGICO

IV.1. NO ATO CIRÚRGICO

IV.2. NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

V. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PÓS-TRANSPLANTE

V.1. Complicações vasculares

V.1.1. Trombose de artéria renal

V.1.2. Trombose de veia renal

V.1.3. Linfocele

V.2. COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS

V.2.1. Fístula urinária

V.2.2. Obstrução urinária

V.3. OUTROS

V.3.1. Hematoma de loja renal

V.3.2. Ruptura renal

V.3.3. Ruptura de anastomose arterial

VI. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS PRECOSES DO TRANSPLANTE RENAL

VI.1. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (IRA)

VI.2. REJEIÇÃO AGUDA

VI.4. Infecção por Citomegalovírus

VII. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS TARDIAS (NÃO-INFECCIOSAS) DO TRANSPLANTE RENAL

VII.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

VII.2. DOENÇA CARDIOVASCULAR

VII.3. DISLIPIDEMIA

VII.4. CATARATA

VII.5. DISTÚRBIO DO CRESCIMENTO

VII.6. OBESIDADE

VII.7. DIABETES MELLITUS

VII.8. POLIGLOBULIA

VII.9. TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

VII.10. DEPRESSÃO MEDULAR

VII.11. HIPERPARATIREOIDISMO PÓS-TRANSPLANTE

VII.12. NECROSE ASSÉPTICA E OSTEOPOROSE

VII.13. NEOPLASIA MALIGNA

VII.14. COMPLICAÇÕES DIGESTIVAS PÓS-TRANSPLANTE RENAL

VII. 14. a. Pancreatite

VII. 14. b. Complicações gastro-intestinais

VII. 14. c. Hepatopatia

VII.15. RECIDIVA DA DOENÇA PRIMÁRIA

VIII. REJEIÇÃO CRÔNICA EM TRANSPLANTE RENAL (Nefropatia Crônica do Transplante)

VIII.1. Quadro clínico, definição e impacto

VIII.2. Diagnóstico

VIII.3. Tratamento

IX. MEDICAÇÃO IMUNOSSUPRESSORA

IX.1. Drogas imunossupressoras

I. DIRETRIZ EM TRANSPLANTE RENAL: indicações e contra-indicações

I. 1. INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE RENAL

Recomendação:

1) O transplante renal está indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica (pré-emptivo)

(nível de evidência: B)

Comentários

O transplante renal é uma importante opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico. Ele está indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica (pré-emptivo), considerando-se clearance de creatinina $<20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ superfície corporal. O transplante renal pré-emptivo pode ser oferecido para todos os candidatos a transplante renal, mas particularmente para pacientes diabéticos (para reduzir a incidência de complicações vasculares, cardíacas, oculares e neurológicas próprias do diabetes) e em crianças com idade inferior a 10 anos (para se evitar prejuízo no crescimento, osteodistrofia renal e, principalmente, pelas dificuldades dialíticas) (Wolfe et al. 1999; Fitzwater et al. 1991; Berthoux et al 1996)

I. 2. CONTRA-INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE RENAL

Recomendações:

1) Poucas são as contra-indicações para transplante renal. O critérios absolutos incluem as seguintes situações:

- a) Pacientes portadores de sorologia positiva para HIV.**
- b) Pacientes portadores de neoplasias malignas (ou já tratados, com menos de 2 anos de seguimento).**
- c) Pacientes portadores de doença pulmonar crônica avançada.**
- d) Pacientes portadores de doença cardíaca grave sem indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista.**
- e) Pacientes portadores de vasculopatia periférica grave, com sinais clínicos evidentes de insuficiência vascular periférica ou com estudo de doppler mostrando lesões graves em artérias ilíacas.**
- f) Pacientes portadores de cirrose hepática.**

(nível de evidência: B)

2. Como critérios relativos de contra-indicação para transplante renal são consideradas as seguintes situações:

- a) Pacientes portadores de oxalose primária**
- b) Pacientes com idade maior que 60 anos com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados.**
- c) Pacientes portadores de diabetes mellitus com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados ou doppler de artérias ilíacas demonstrando arteriopatia moderada.**
- d) Pacientes portadores de doença neuro-psiquiátrica.**
- e) Pacientes portadores de anomalias urológicas e/ou disfunção vesical severa. Poderão ser aceitos após estudo clínico e cirúrgico do caso.**
- f) Crianças com peso inferior a 15 Kg. Poderão ser aceitas após estudo clínico e cirúrgico do caso.**
- g) Obesidade mórbida.**

h) Ausência de suporte familiar ou pessoal para aderência ao tratamento, pelas condições sociais, de vida e de moradia
(*nível de evidência: B*)

3. As seguintes situações são consideradas critérios de exclusão temporária:

a) Pacientes portadores de infecção em atividade ou com tratamento incompleto.

b) Transfusão sanguínea recente (< 15 dias).

c) Perda de enxerto por causa imunológica.

d) Úlcera gastroduodenal em atividade.

e) Pacientes portadores de glomerulonefrites ou vasculites em atividade.

(*nível de evidência: C*)

Comentários

Nos dias de hoje, poucas são as contra-indicações para transplante renal. A idade do paciente não constitui mais contra-indicação, como ocorria até alguns anos atrás, pois já foram realizados transplantes em recém-nascidos, inclusive em prematuros, o que também ocorre em pacientes selecionados com idade superior a 70 anos.

O uso de drogas imunossupressoras em pacientes HIV positivo pode agravar o curso da AIDS (Rubin et al. 1988).

A contra-indicação de transplante renal em pacientes portadores de neoplasia maligna baseia-se no risco aumentado de metástases potencialmente induzido pela imunossupressão (Penn 1993). O transplante só será considerado se não houver nenhuma evidência de persistência do câncer. (*nível de evidência: B*).

O tempo de espera recomendado entre o tratamento do tumor e o transplante dependerá do tipo de câncer. Neoplasia renal não constitui uma contra-indicação absoluta para o transplante. A conduta, nestes casos, deve ser tratar o tumor e aguardar dois anos. Se não houver recidiva, pode-se transplantar sem maiores riscos.

Oxalose primária é uma doença metabólica que sempre recidiva no enxerto, mas não é mais considerada uma contra-indicação para o transplante renal uma vez que existem esquemas terapêuticos profiláticos ou mesmo a associação com transplante hepático com bons resultados. Medidas terapêuticas que previnem a deposição de oxalato incluem: diálise pré-operatória para depletar o pool de oxalato, após o transplante forçar diurese, administrar piridoxina (que diminui o oxalato por aumentar a conversão de glioxilato para glicina) (Scheinman et al 1991). No entanto, a terapêutica de escolha é o transplante duplo fígado-rim pois correlaciona-se com melhores resultados em termos de sobrevida do enxerto, segundo estudo de meta-análise (Jamieson 1998).

Pacientes com infecção aguda devem ser excluídos do transplante até recuperação completa do quadro, pelos riscos causadas pela imunossupressão. Do mesmo modo, tuberculose em atividade deve ser eficientemente tratada e recomenda-se profilaxia com isoniazida nos primeiros 6 meses pós-transplante.

Pacientes com doença renal aguda ou em atividade, como a glomerulonefrite rapidamente progressiva, nefropatia lúpica, vasculites, ou portadores de glomeruloesclerose focal de evolução rápida, devem ser transplantados numa fase de inatividade da doença, devido à possível recidiva da doença no enxerto.

II. DIRETRIZ SOBRE DOADOR PARA TRANSPLANTE RENAL

O doador para transplante renal pode ser vivo relacionado (parente), vivo não-relacionado (não parente) ou doador cadáver.

II. 1. DOADOR VIVO

Recomendações:

1) O transplante renal com doador vivo relacionado é recomendado sempre que possível, uma vez que os resultados são melhores com este tipo de doador.

(nível de evidência: B)

2) O transplante renal com doador vivo não-relacionado pode estar justificado se o doador é o cônjuge, e em algumas situações em casos de amizade próxima(emocionalmente relacionados) desde que sejam asseguradas as intenções de doação puramente altruístas, e que transações comerciais sejam excluídas.

(nível de evidência: B)

3) A doação é um ato ESPONTÂNEO e qualquer evidência de transação comercial envolvendo a doação de órgãos é inaceitável e passível de punição.

(nível de evidência: B)

4) O doador vivo deve ser adulto, com idade superior a 21 anos (dando-se preferência para doadores acima de 30 anos); em geral a idade máxima não deve ser superior a 70 anos.

(nível de evidência: D)

5) O doador vivo não deve ter qualquer doença renal e deve ter função renal normal, avaliada através da depuração da creatinina, exame de urina, proteinúria de 24 horas.

(nível de evidência: B)

6) Deve existir compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, porém não há necessidade de compatibilidade do sistema Rh.

Sempre que possível é escolhido o doador com melhor compatibilidade HLA. Quando existe mais do que um candidato a doador vivo, deve-se sempre optar pelo mais velho, considerando-se que todos sejam igualmente adequados à doação.

(nível de evidência: B)

7) A prova cruzada (cross-match) entre doador e receptor (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B) deve ser negativa para alo-anticorpos específicos contra o doador.

(nível de evidência: B)

8) Antes do candidato a doador ser considerado doador, deve ser realizada uma cuidadosa investigação clínica, incluindo anamnese, exame físico completo, avaliação imunológica, laboratorial e de imagem conforme lista 1. O doador deve ser normal do ponto de vista clínico e emocional. Somente após a análise de todos os parâmetros, o candidato poderá ser considerado doador para transplante renal. Além disso, pela Lei 10.211 de 23 de março de 2001, a realização de transplantes só poderá ser autorizada após a realização no doador, de todos os testes de triagem para diagnóstico de infecção e infestação exigidos em normas do Ministério da Saúde.

(nível de evidência: B)

9) O doador para transplante renal deve sempre ficar com o melhor rim.

(nível de evidência: B)

Lista 1. Avaliação do candidato a doador vivo para transplante renal

- Tipagem sanguínea ABO;
- Tipagem HLA, classe I (A e B) e classe II (DR);
- Prova cruzada (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B);
- Avaliação clínica (história e exame físico, avaliação da pressão arterial e avaliação psicológica (opcional);
- Avaliação renal inicial: urina I, urocultura+ antibiograma, clearance de creatinina, proteinúria de 24 horas;
- Avaliação laboratorial e sorológica: Hemograma completo, glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio, potássio, fósforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, coagulograma, proteínas totais e frações, colesterol e triglicérides; Sorologia para: Chagas,

toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus, Epstein Baar vírus (EBV), hepatite B, hepatite C e HIV;

- Avaliação cardiológica: Eletrocardiograma, ecocardiograma e avaliação do cardiologista (opcional); Cintilografia miocárdica (em doadores com idade > 50 anos ou com história de tabagismo); MAPA (nos casos de hipertensão arterial de possível etiologia do "avental branco");

- Exames de imagem:
ultrassom de abdome
urografia excretora
arteriografia renal

Comentários

A prática clínica de transplante renal obedece a Lei Federal no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. De acordo com esta lei, a realização de transplantes só poderá ser realizada por estabelecimentos de saúde, público ou privado, e por equipes médico-cirúrgicas previamente autorizados pelo Ministério da Saúde.

Considera-se doador vivo relacionado o parentesco consangüíneo, na linha reta ou colateral, até o quarto grau inclusive. A Lei no 10.211 de 23 de março de 2001 autoriza o transplante entre cônjuges, porém há necessidade de autorização judicial no casos de doadores vivos que não se enquadram nas possibilidades citadas.

A vantagem do doador vivo é a melhor sobrevida do paciente e do enxerto. Além disso, o número de doadores cadavéricos disponíveis é muito menor que o número de pacientes urêmicos em lista de espera para transplante renal. Por estes motivos, transplante renal é realizado preferencialmente com doadores vivos.

O uso do doador cadáver, além das dificuldades na obtenção do órgão, oferece uma sobrevida menor, quer para o enxerto, quer para o paciente.

Com relação ao transplante renal com doador não-relacionado, existe ainda grande controvérsia. Por um lado, este tipo de transplante apresenta uma opção às longas filas de espera para doador cadáver e adicionalmente, os resultados com doador vivo não-relacionado são geralmente melhores que com o doador cadáver e próximos aos resultados com doador parente haplo-idêntico (provavelmente pelo menor tempo de isquemia fria e outros fatores envolvidos com a morte encefálica (Gjertson & Cecka 2000; Binet et al 1997). Neste contexto, existe pouca discussão quando o doador é o cônjuge. Por outro lado, em situações de doadores amigos, considerados emocionalmente relacionados existe maior controvérsia.

A grande preocupação que envolve esta alternativa de uso de doadores é a possibilidade da doação estar embasada em motivos econômico-comerciais, o que é absolutamente inaceitável. Apesar desta prática ocorrer em alguns países (The Living-Non-Related Renal Transplant Study Group 1997), a Sociedade Internacional de Transplantes se opõe radicalmente esta prática. Pela Constituição Brasileira de 1988 (artigo 199, § 4º) o comércio de órgãos e tecidos do corpo humano é expressamente proibido. Neste contexto, qualquer coação para a doação é inaceitável.

O candidato a doador deverá ser submetido a um criterioso exame médico para assegurar sua saúde, de que não há risco de transmitir nenhuma doença e que a cirurgia pode ser realizada com um risco mínimo (o risco de mortalidade é estimado em 0,03% e o de morbidade e, 0,23% (Johnson et al 1997).

O doador vivo deve ser adulto, com idade superior a 21 anos (dando-se preferência para doadores acima de 30 anos); em geral a idade máxima não deve ser superior a 70 anos. Deve existir compatibilidade do grupo sanguíneo ABO; não há necessidade de compatibilidade do sistema Rh. Sempre que possível é escolhido o doador com melhor compatibilidade HLA. Quando existe mais do que um candidato a doador vivo, deve-se sempre optar pelo mais velho, considerando-se que todos sejam igualmente adequados à doação. Quando se optar por doador do grupo "O" e receptor do grupo "A", "B" ou "AB", deve-se estar preparado para a reação hemolítica que costuma ocorrer em torno de 12 dias pós-transplante. Além da severidade deste, a maior particularidade reside no fato de

que este se deve ao fenômeno dos "leucócitos passageiros" presentes no enxerto, oriundos do doador. Logo, as iso-hemaglutininas são produzidas por células B do doador e o sangue a ser transfundido deve ser do tipo "O", ou seja, do doador.

A prova cruzada (*cross-match*) entre doador e receptor (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B) deve ser negativa para alo-anticorpos específicos contra o doador. No caso de prova cruzada positiva contra linfócitos B afastar a possibilidade da presença de anticorpos anti-HLA classe I. Prova cruzada positiva causada exclusivamente por auto-anticorpos não contra-indicam o transplante.

Os critérios de exclusão de um doador vivo para transplante renal incluem: clearance de creatinina rebaixado, proteinúria > 300 mg/dia, calcúlose renal, múltiplos cistos renais, três ou mais artérias renais, incompatibilidade ABO, prova cruzada positiva, hipertensão arterial sem controle, diabetes mellitus, doença cardiovascular, insuficiência pulmonar, sorologia positiva para HIV, HbsAg, hepatite vírus C, outras infecções graves, câncer, viciado em drogas. Parentes de pacientes portadores de doença renal policística só serão considerados candidatos a doador se apresentarem ultrassom renal e tomografia renal normal e que a idade doador seja > 30 anos. Em doadores parentes de pacientes diabéticos, sugere-se a realização de um teste de tolerância à glicose e hemoglobina glicosilada. A microhematúria, não é mais considerada contra-indicação para a doação (Kasiske et al. 1995).

Atualmente a arteriografia e a urografia excretora podem ser substituídas pela angiorressonância com gadolínio com retardo, que oferece uma imagem comparável à arteriografia, sem os inconvenientes desta e com um custo 60% menor.

II. 2. DOADOR CADÁVER

Recomendação:

1) Pacientes em coma irreversível, com ausência da função cerebral apesar da manutenção da respiração (através de sistemas de suporte respiratório) e dos batimentos cardíacos devem ser considerados com potenciais doadores, devendo ser feito o contato com equipes de procura de órgãos e abordagem de familiares. (nível de evidência: C)

2) O paciente em coma profundo só será considerado potencial doador cadáver quando constatado o quadro de morte encefálica, segundo parâmetros definidos pelo Conselho Federal de Medicina (Resolução CFM nº 1.480/97) (nível de evidência: B)

3) Contra-indicação absoluta para a doação inclui o risco de transmissão de doenças infecciosas e câncer (nível de evidência: D)

Comentários

A retirada de órgãos de doadores cadáver deve obedecer às normas da lei vigente. Os transplantes com doador cadáver no país devem obedecer o Decreto Federal nº 2.268, de 30 de junho de 1997 que regulamenta a Lei Federal 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Através deste decreto foram criados o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) centralizado no Ministério da Saúde em Brasília, e as Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs), nos Estados e em regiões dos Estados, para desenvolver o processo de captação e distribuição de órgãos, tecidos e partes retiradas do corpo humano com finalidades terapêuticas.

A Medida Provisória no 1.896-13, de 24 de setembro de 1999, acresce parágrafo ao art. 4º da Lei no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. A partir desta medida provisória, a doação deixa de ser presumida. Na ausência de manifestação de vontade do potencial doador, o pai, a mãe, o filho ou o cônjuge poderá manifestar-se contrariamente à doação, o que será obrigatoriamente acatado pelas equipes de

transplante e remoção. Estes atos da Medida Provisória foram convalidados na Lei 10.211 de 23 de março de 2001.

II. 2. a. DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

Recomendação:

O diagnóstico de morte encefálica inclui os seguintes parâmetros:

- 1) Coma profundo, ausência de respiração espontânea (dependência de ventilação mecânica), devendo ser excluídos casos de hipotermia primária causada por drogas e alterações metabólicas que possam estar relacionadas ao coma.**
- 2) Apnéia: ausência de movimentos respiratórios após desconexão do ventilador por 10 minutos, para elevar a concentração de PCO_2 acima de 50 mmHg. O teste é precedido por medidas destinadas a evitar a desoxigenação do sangue.**
- 3) Ausência de reflexos do tronco cerebral (pupilar, corneano, cílio-espinhal, vestibulo-ocular, óculo-cefálico, estimulação brônquica)**
- 4) Exame complementar que demonstre: ausência de atividade circulatória cerebral** (angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, monitorização da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, single photon emission computed tomography - SPECT); **ausência de atividade elétrica** (eletroencefalograma); **ausência de atividade metabólica** (positron emission tomography - PET ou extração cerebral de oxigênio).
(*nível de evidência: B*)

Comentários

Na legislação brasileira de transplante os critérios diagnósticos de morte encefálica foram definidos pelo Conselho Federal de Medicina (Resolução CFM nº 1.480/97), segundo parâmetros internacionalmente estabelecidos.

Os parâmetros clínicos a serem observados para constatação de morte encefálica são: coma aperceptivo com ausência de atividade motora supra-espinhal e apnéia. A Resolução no 1.480/97 do CFM segue os preceitos internacionais, exigindo que a causa da morte seja conhecida, que os testes clínicos sejam realizados por dois médicos (que não participem de equipes de remoção ou de transplante) com um intervalo mínimo de 6 horas. Os intervalos mínimos entre as duas avaliações clínicas necessárias para a caracterização da morte encefálica serão definidos por faixa etária: de 7 dias a 2 meses incompletos - 48 horas; b) de 2 meses a 1 ano incompleto - 24 horas; de 1 ano a 2 anos incompletos - 12 horas; acima de 2 anos - 6 horas.

Para a definição do coma, hipotermia e o uso de drogas depressoras do sistema nervoso central devem ser obrigatoriamente excluídos, pois podem mimetizar quadros de morte encefálica. Interessa para o diagnóstico de morte encefálica exclusivamente a arreatividade supraespinhal. Consequentemente, não afasta este diagnóstico a presença de sinais de reatividade infraespinhal (atividade reflexa medular) tais como: reflexos osteotendinosos ("reflexos profundos"), cutâneo-abdominais, cutâneo-plantar em flexão ou extensão, cremastérico superficial ou profundo, ereção peniana reflexa, arrepio, reflexos flexores de retirada dos membros inferiores ou superiores, reflexo tônico cervical. A prova calórica é um método simples e difundido para avaliação da integridade do tronco cerebral. Para a realização da prova calórica, certificar-se de que não há obstrução do canal auditivo por cerumem ou qualquer outra condição que dificulte ou impeça a correta realização do exame. Usa-se 50 ml de líquido (soro fisiológico, água, etc) próximo de 0 grau Celsius em cada ouvido. Mantém-se a cabeça elevada em 30 graus durante a prova. Constatar a ausência de movimentos oculares.

De forma semelhante, o teste da apnéia verifica-se a integridade da região ponto-bulbar. O paciente em coma necessita de alto estímulo (PCO_2 de 55mmHg) para desencadear a respiração pelo bulbo. Neste teste, observa-se o aparecimento de movimentos respiratórios ou de pCO_2 atingindo 55mmHg por até 10 minutos. O paciente é hiperoxigenado: usa-se O_2 a 100% por 10 minutos para fazer com que a pO_2 se eleve acima de 100mmHg, em mecanismo compensatório para observar o comportamento da pCO_2 na prova de apnéia. O que se procura com a apnéia oxigenada é ir ao limite de uma função biológica primária da respiração, numa área encefálica bulbar, para se determinar se há função encefálica residual. A prova da apnéia é realizada de acordo com o seguinte protocolo:

- 1 - Ventilar o paciente com O_2 de 100% por 10 minutos.
- 2 - Desconectar o ventilador.
- 3 - Instalar cateter traqueal de oxigênio com fluxo de 6 litros por minuto.
- 4 - Observar se aparecem movimentos respiratórios por 10 minutos ou até quando o pCO_2 atingir 55 mmHg.

A resolução é extremamente clara definindo os exames complementares a serem observados para constatação de morte encefálica deverão demonstrar de forma inequívoca a ausência de atividade circulatória cerebral (angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, monitorização da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, single photon emission computed tomography - SPECT), da atividade elétrica (eletroencefalograma) ou da atividade metabólica (positron emission tomography - PET ou extração cerebral de oxigênio).

Em pacientes com dois anos ou mais de idade, para o diagnóstico de morte encefálica, é necessário 1 destes exames complementares. Para pacientes de 1 ano a 2 anos incompletos: o tipo de exame é facultativo. No caso de eletroencefalograma são necessários 2 registros com intervalo mínimo de 12 horas. De 2 meses a 1 ano incompleto: dois eletroencefalogramas com intervalo de 24 horas. De 7 dias a 2 meses de idade (incompletos): dois eletroencefalogramas com intervalo de 48 h.

O Termo de Declaração de Morte Encefálica (vide [arquivo em anexo](#)), devidamente preenchido e assinado, e os exames complementares utilizados para diagnóstico da morte encefálica deverão ser arquivados no próprio prontuário do paciente.

II. 2. b. AVALIAÇÃO CLÍNICA E MANUTENÇÃO DO DOADOR CADÁVER

Recomendações:

1) O manuseio de um potencial doador deve seguir os cuidados básicos dos adotados para pacientes em Unidade de Terapia Intensiva, porém com algumas variações importantes visando o suporte da função renal, cardíaca e/ou pulmonar.

(nível de evidência: C)

2) De forma simplificada, o objetivo do manuseio do doador cadáver é o de manter uma pressão venosa central de 10 cm de H_2O , uma pressão arterial sistêmica de 100 mmHg e diurese de 100 ml/hora.

(nível de evidência: C)

Comentários

O sucesso do transplante depende, em grande parte, da qualidade do órgão transplantado, que por sua vez depende da idade, da história médica pregressa e dos cuidados de terapia intensiva no momento da constatação da morte encefálica. Por este motivo, é fundamental uma adequada manutenção do doador, mantendo-se o paciente com oxigenação adequada, controle da pressão arterial, correção de distúrbios hidro-eletrolíticos e de ácido-base, manutenção de boa diurese (100 ml/hora). A creatinina sérica não necessariamente deve encontrar-se dentro dos limites da normalidade.

A morte encefálica caracteriza-se por bradicardia e hipotensão. A hipotensão é resultado de uma insuficiência cardíaca combinada com hipovolemia. A hipovolemia também pode ser consequência de diabetes insipidus. A hipotensão pode levar a hipoperfusão e isquemia de vários órgãos. A prevenção de hipotensão deve ser feita de maneira agressiva, com reposição de volume com cristalóides, visando manter uma pressão venosa de 10 cm de H₂O. O objetivo deve ser o de manter a pressão sistêmica por volta de 100 mmHg. Se isto não puder ser alcançado com reposição de líquidos, drogas vasoativas devem ser prescritas. A hipotermia também deve ser evitada, utilizando-se fluidos aquecidos. Na presença de diabetes insípido, o melhor tratamento é a utilização de vasopressina ou análogos.

O objetivo da ventilação mecânica é o de manter os valores dos gases sanguíneos na faixa de normalidade. Para retardar o desenvolvimento de atelectasias, é recomendável uma pressão respiratória final positiva de 5 cm de H₂O.

Há necessidade de uma avaliação clínica e dos antecedentes do possível doador cadáver, especialmente nos seguintes aspectos: idade, história de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardiovascular, neoplásica ou infecciosa, incluindo sorologia para HIV, hepatite B e C, perfil sorológico para citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e vírus Epstein-Baar. A positividade para doença de Chagas não é uma contra indicação absoluta.

II. 2. c. CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DO DOADOR CADÁVER PARA TRANSPLANTE RENAL

1. Idade e peso

- **Crianças** com peso inferior a 15 Kg poderão ser utilizados após avaliação clínico-cirúrgica, levando-se em conta a disponibilidade de receptores e de condições técnicas para realização do transplante (Pugliese et al 1999, Lackner et al 1997; Glass et al 1979).

(*nível de evidência: C*)

- Doadores com **idade superior a 65 anos** poderão ser utilizados após avaliação clínica adequada que inclua o conhecimento de patologias prévias associadas, sistêmicas e/ou renais (Cofan et al 1996; Fliser et al 1997). É recomendado que nestas circunstâncias seja realizada biópsia renal de congelamento pré-transplante, e que em caso de > 15% de esclerose glomerular, este enxerto não seja usado (Gaber et al. 1995; Karpinski et al 1999).

(*nível de evidência: C*)

2. Patologias prévias

- **Diabetes mellitus (DM):** doadores portadores de DM, que não apresentem insuficiência renal (caracterizada por creatinina superior a 1,5 mg/dl) previamente à condição de morte encefálica, poderão ser utilizados. Neste caso, o tempo de evolução da doença deve ser considerado, juntamente com o exame físico (avaliação vascular periférica, fundo de olho e biópsia renal de congelamento) (Orlowski et al 1994; Gomez et al. 1995).

(*nível de evidência: C*)

- **Hipertensão arterial sistêmica (HAS):** doadores com história pregressa de HAS que não apresentem insuficiência renal previamente à condição de morte encefálica, poderão ser utilizados, independente da causa morte ser diretamente relacionada, como AVCI ou AVCH. Neste caso, o tempo de evolução da doença deve ser considerado (não aceitar doador com tempo de duração de hipertensão arterial > 10 anos), juntamente com o exame físico (avaliação vascular periférica, fundo de olho e biópsia renal de congelamento). (Ratner et al 1995; Mascaretti et al 1990)

(*nível de evidência: C*)

- **Anormalidades ou lesões anatômicas:** doadores portadores de anormalidades anatômicas renais, vasculares ou urológicas congênitas, ou de lesões renais, vasculares

ou urológicas adquiridas no ato da retirada de órgãos que após análise clínica e cirúrgica não impeçam a sua utilização, poderão ser utilizados. *(nível de evidência: C)*

3. Infecção

O uso de rins de doadores portadores de infecção deve obedecer ao decreto 2266 - consentimento pós-informado

- Doadores com **sorologia positiva para HIV** serão recusados. Doadores pertencentes a grupo de risco, mesmo com sorologia negativa, poderão ser aceitos a critério do Centro Transplantador, após assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor (ou responsável legal).

(nível de evidência: C)

- **Infecção bacteriana:** doadores portadores de processo séptico sistêmico não serão utilizados. Outros processos infecciosos localizados e de origem primária não renal, incluindo-se infecção do sistema nervoso central poderão ser utilizados. Nestes casos, a Organização de Procura de Órgãos (OPO) deverá colher material de secreções para cultura ou para diagnóstico específico.

(nível de evidência: C)

- **Infecção pelo vírus B da hepatite:** Doadores portadores de sorologia positiva para o vírus B da hepatite (HbsAg positivo) poderão eventualmente ser utilizados para receptores sorologicamente semelhantes ou para receptores anti-HbsAg positivos, após discussão e assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor. Deve-se considerar a possibilidade de emprego de lamivudine no pós-transplante.

(nível de evidência: B)

- **Infecção pelo vírus C da hepatite:** Doadores portadores de sorologia positiva para vírus C da hepatite (anti-HCV) eventualmente poderão ser utilizados para receptores HCV positivos, após discussão e assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor. (Morales et al 1995; Pirsch et al 1992)

(nível de evidência: B)

- Doadores portadores de **sorologia positiva para tripanossomíase sul-americana** eventualmente poderão ser utilizados pós discussão e assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor.

(nível de evidência: C)

4. Condição hemodinâmica

- Não serão utilizados doadores que se apresentem com choque persistente por mais de 12 horas, não responsivo às medidas terapêuticas clássicas.

(nível de evidência: B)

- Em todos os demais estados de instabilidade hemodinâmica transitória, qualquer que seja o valor de creatinina, desde que com função renal prévia inicial adequada, após avaliação clínica, os doadores poderão ser utilizados.

(nível de evidência: C)

5. Neoplasias malignas

Doadores portadores de neoplasias de pele localizada e de baixa morbidade e de tumores primários do SNC, exceto meduloblastoma ou glioblastoma e não operados serão utilizados. Todos os demais tumores malignos serão recusados. (Council of Europe International Consensus 1997)

(nível de evidência: B)

III. Estudo do receptor

III. 1. Receptor para Transplante renal com doador vivo

O paciente deve ter uma avaliação clínica (história e exame físico, avaliação da pressão arterial) e laboratorial adequada. Dentre os exames necessários, destacam-se:

- Tipagem sanguínea ABO
- Tipagem HLA, classe I (A e B) e classe II (DR)
- Prova cruzada (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B)
- Uréia, creatinina, eletrólitos, hemograma completo, glicemia de jejum, ácido úrico, proteínas totais e frações, cálcio, fósforo, enzimas hepáticas (TGO, TGP- gama-GT), lipidograma, coagulograma (PSA - antígeno prostático específico - para pacientes do sexo masculino com idade superior a 40 anos).
- Sorologia para doença de Chagas, citomegalovírus, HIV, hepatite B e C (se sorologia positiva, necessária avaliação de carga viral por PCR), toxoplasmose, sífilis e vírus Epstein-Baar.
- No momento, sorologia positiva para HIV é contra indicação para transplante.
- Exame parasitológico de fezes negativo. Mesmo assim, recomenda-se o uso de tiabendazol ou albendazol no pré-transplante ou no pós-operatório imediato.
- Radiografia de tórax é sempre necessária. Em pacientes idosos ou diabéticos é útil a radiografia do abdome para avaliação das possíveis calcificações arteriais, que não são contra indicação para a cirurgia, embora a tornem mais difícil. Teste de função pulmonar (opcional).
- Avaliação cardiológica: importante em pacientes sintomáticos, nos diabéticos com idade superior a 45 anos (ECG e eco-doppler) e nos pacientes com idade superior a 60 anos;

A cinecoronariografia é o exame mais adequado, embora o teste ergométrico com MIBI ou a cintilografia miocárdica com MIBI + dipiridamol sejam exames menos invasivos e úteis no diagnóstico de coronariopatia.

- A ultra-sonografia abdominal é sempre necessária. Para mulheres, incluir ultrassom pélvico e para homens com idade > 50 anos com PSA alterado incluir ultrassom de próstata.
- A endoscopia digestiva não é realizada de rotina, exceto em casos sintomáticos e suspeitos de hipertensão portal.
- Avaliação do trato urinário inferior, com uretrocistografia miccional ou estudo urodinâmico, indicada de acordo com a doença de base (casos com diagnóstico etiológico não definido mas sugestivo de nefropatia do refluxo e/pou uropatia obstrutiva ou com antecedentes de ITU e/ou com anúria). Pacientes portadores de bexiga neurogênica, ou aqueles com bexiga pequena, principalmente em consequência de tuberculose renal, devem ser submetidos a ampliação vesical ou a construção de neobexigas continentes com alça intestinal.
- Exame ginecológico incluindo citologia oncológica (para mulheres) e exame prostático (para homens).
- A nefrectomia bilateral dos rins primitivos está indicada em poucas situações, tais como calculose renal, refluxo vésico-ureteral importante, neoplasia renal, pielonefrite aguda de repetição e nos casos de portadores de doença renal policística quando os rins são volumosos (impedindo a colocação do enxerto) ou nos casos de sangramento ou infecção dos mesmos. Na atualidade a nefrectomia bilateral para controle de hipertensão arterial praticamente está abolida.
- Candidatos para transplante renal com idade > 50 anos devem ser avaliados quanto à existência de câncer pré-existente.

(nível de evidência: C)

III.2. Receptor para Transplante renal com doador CADÁVER

Todos os pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico têm o direito de serem inscritos no Cadastro Técnico Único de Transplante de Rim da SES do seu Estado (Lei Federal nº 9.434/97). Poderão, ainda, ser inscritos pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal em tratamento conservador com taxa de filtração glomerular (clearance de creatinina) menor que 20 ml/min/1,73 m² de superfície corporal.

Pacientes que já tenham sido submetidos a transplante renal e que atualmente encontram-se em tratamento dialítico podem ser inscritos no Cadastro Técnico Único, porém considera-se como data da primeira diálise, a data em que o paciente reiniciou o tratamento dialítico após a perda do enxerto. Nos casos em que ocorreu perda "aguda" do enxerto (nos primeiros 6 meses após o transplante), será considerada a data da primeira diálise independente do transplante.

III.2.a. Critérios de CLASSIFICAÇÃO de receptores no Cadastro Técnico Único

Os pacientes inscritos no Cadastro Técnico Único da Central de Transplante poderão ser classificados por tempo de espera ou tempo em diálise (enquanto não forem adotados outros critérios, como por exemplo, seleção por compatibilidade HLA).

III.2.b. Critérios para PRIORIZAÇÃO de receptores no Cadastro Técnico Único

1. Ausência de via de acesso para tratamento dialítico.
2. Doador criança (menor de 12 anos) para receptor criança (menor de 12 anos).

Podem ser discutidos outros critérios de priorização, tais como, receptores crianças, casos com correção cirúrgica de bexiga (ampliação vesical), pacientes diabéticos, receptores hipersensibilizados com prova cruzada negativa, protocolos de estudo, etc.

IV - MANUSEIO DO DOADOR E RECEPTOR

IV - 1. MANUSEIO DO DOADOR E RECEPTOR NO ATO CIRURGICO

IV-1.1 MANUSEIO DO DOADOR

Recomendações:

- 1) O doador vivo deve ser hidratado no pré-operatório imediato. Nas duas horas que antecedem a cirurgia usar 500 ml de solução fisiológica e 500 ml de solução glicosada a 5%

(nível de evidência : C)

- 2) Durante o ato cirúrgico usar solução fisiológica ou ringer lactato para manter alta a diurese e, na fase pré- remoção do rim, usar 250 ml de manitol a 20%.

(nível de evidência: C)

- 3) Para a perfusão do rim as soluções mais frequentemente usadas são Euro- Collins ou Belzer, a 4 graus centígrados, sendo, a seguir, o rim mantido em sistema refrigerado. No caso de doador vivo, o rim perfundido é mantido em bacia estéril, banho com solução fisiológica gelada (ou ringer lactato), mais blocos de gelo dessa solução, até o momento do implante. Um campo estéril deve proteger o rim do gelo. No caso de doador cadáver o rim perfundido deve ser embalado em sacos plástico estéreis, com solução gelada (normalmente usa-se 3 a 4 sacos); o órgão assim embalado é então colocado em recipiente térmico, com gelo, onde deverá permanecer até o momento do implante.

Comentários.

O doador vivo já deve chegar ao pré-operatório imediato com uma hidratação adequada que pode ser iniciada 8 a 10 horas antes da cirurgia (2000 ml de soro glicosado a 5%) objetivando-se um débito urinário de 1,5 ml/kg/h.

(nível de evidência : C).

De acordo com o grau de ansiedade deverá receber medicação pré-anestésica.

A anestesia mais freqüentemente utilizada é a geral, podendo ser acompanhada de uma peri dural ou sub-costal com o objetivo de minimizar a dor no pós operatório.

Durante a anestesia deve ser evitado o uso de relaxantes neuro musculares de ação prolongada e de excreção renal. Manter ventilação adequada para que não ocorra hiper ou hipocapnia que podem levar a vasoconstrição da artéria renal.

O doador cadáver também deve ser mantido adequadamente hidratado com monitoração visando à estabilidade hemodinâmica. A pressão arterial sistólica deverá ser mantida em torno de 90 a 100 mm Hg. A maioria irá necessitar vasopressores, sendo a dopamina, na dose inicial de 2 microg/kg/min, a mais freqüentemente utilizada, seguida da dobutamina, adrenalina e fenilefrina. Doses de dopamina superiores a 10 microg/kg/min causam vasoconstrição generalizada, incluindo os vasos renais. Deve haver um cuidadoso equilíbrio entre o uso de cristalóides, colóides e os vasopressores, principalmente, quando se visa a retirada de múltiplos órgãos.

A manutenção de um excelente suporte ventilatório deve ser sempre objetivada, o ideal é que a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) fique em torno de 95% com níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP) entre 3 a 5cm de água.

A morte encefálica, devido a destruição do eixo hipotálamo-hipofisário, pode levar a várias alterações hormonais, sendo o diabetes insipidus a mais freqüente e que deve ser corrigida. (Ali et al 1992). Pode ocorrer também a perda da regulação da temperatura corporal, tanto com hiper como hipotermia, sendo que esta última pode levar a importante vasoconstrição, poliúria, alterações hemodinâmicas e acidose metabólica. Deve-se corrigir essas alterações de temperatura o mais precocemente possível.

(Grenvick et al 1992}

Um cuidado especial deve ser observado no transporte do doador da UTI para o centro cirúrgico, mantendo-se a infusão dos líquidos em bomba e adequado suporte ventilatório.

(nível de evidência: C)

Sabe-se que o "tempo de isquemia quente" (período entre a parada da circulação sanguínea do doador e o início da perfusão com a solução de preservação resfriada) e o "tempo de isquemia fria" (período entre a perfusão com a solução de preservação e a restabelecimento do fluxo sanguíneo no receptor) podem interferir na recuperação da função do enxerto. **(nível de evidência B)**

A isquemia quente é extremamente danosa ao enxerto, durante esse período o metabolismo permanece ativo e, rapidamente, as enzimas intracelulares degradam os componentes essenciais, causando a morte celular. A maioria dos órgãos consegue tolerar um período de isquemia quente de no máximo 30 a 60 minutos, sem que ocorra a perda completa da sua função (Belzer et al 1988).

A solução de preservação deve ser resfriada a 4 graus porque a hipotermia diminui a velocidade de degradação enzimática, porém não inibe completamente o metabolismo celular; portanto o período de conservação é limitado (Belzer et al 1988). A hipotermia leva a vários efeitos colaterais que resultam em lesão celular: inibe a bomba de sódio (Na-K ATP ase) provocando a entrada de sódio no meio intracelular que perde sua carga negativa; troca do cloro extracelular pelo potássio intracelular; acúmulo de água e aumento do volume da célula; aumento da concentração de íons cálcio no meio intracitoplasmático.

Mesmo com o metabolismo diminuído, durante o período de conservação as células consomem suas reservas energéticas através a conversão do ATP em ADP e por ocasião da reperfusão haverá liberação de radicais livres de oxigênio, que são altamente nocivos às células (Clavien et al 1992).

As soluções de perfusão mais utilizadas são a Euro- Collins e Belzer (UW) que permitem a conservação do rim por 30 a 40 horas. Com o aumento das doações de múltiplos órgãos, concomitantemente vem aumentando o uso da solução de Belzer que contém glutatation, adenosina e alopurinol e que sabidamente é melhor para a preservação de

fígado e pâncreas, porem, num estudo europeu com a participação de 54 centros foi demonstrado que tal solução confere um melhor resultado, também, ao transplante renal.(Ploeg et al 1992)

IV-1.2 MANUSEIO DO RECEPTOR

Recomendações

1) O paciente a ser transplantado deve ser dialisado um a dois dias antes do transplante de doador vivo ou no mesmo dia nos casos de doador cadáver, se necessário. Deve-se cuidar para que o paciente não fique hipovolêmico.

(nível de evidência: C)

2) Em pacientes que receberão drogas antilinfocíticas (OKT3 ou ATG) a correção da hiperhidratação (se presente) é mandatória para evitar edema agudo de pulmão. **(nível de evidência: B)**

3) Exames necessários no pré operatório imediato: sódio, potássio, bicarbonato, hematócrito e creatinina

O hematócrito, de preferência, não deve ser inferior a 25, caso o seja, deve ser transfundido durante o ato cirúrgico.

(nível de evidência C)

É importante o valor da creatinina sérica para a avaliação da função renal no pós operatório.

(nível de evidência: C).

4) Antibiótico : antibiótico profilático deve ser iniciado uma hora antes da cirurgia e mantido por 48 horas ou até a retirada da sonda vesical

(nível de evidência: B)

5) Durante o ato cirúrgico, o paciente deve ser expandido com solução fisiológica, procurando-se deixá-lo aproximadamente 3% acima do peso seco.

(nível de evidência: C).

O uso de cateter venoso central pode ser útil nos casos de doador cadáver.

Antes do término das anastomoses vasculares administra-se 40mg de furosemda endovenosa e/ou manitol a 20% - 250ml.

(nível de evidência: C)

A pressão arterial média deve ser mantida por volta de 100mmHg.

6)A anestesia pode ser a peridural ou a geral, tomando-se o cuidado de não usar drogas de excreção renal.

(nível de evidência: B)

Comentários

A decisão de dialisar um paciente imediatamente antes do transplante depende de vários aspectos, tais como: tempo da última diálise, avaliação clínica (sinais de hipervolemia) e eletrólitos, particularmente o potássio. Nos pacientes com insuficiência cardíaca ou hiperidratação, uma diálise pré-operatória, de uma ou duas horas pode ser suficiente. O uso de membrana biocompatível na diálise pré operatória não parece ter um impacto significativo no curso da necrose tubular aguda pós transplante (Valeri et al 1996) mas esse assunto é controverso.

A hipovolemia e a hipotensão durante e após a cirurgia podem ser fatores que causam função retardada do enxerto (Shoskes et al 1996) (Rosenthal 1996).

Quando se usa OKT3 ou ATG na terapêutica de indução é necessária a depleção de volume para evitar a síndrome da primeira dose e especialmente o edema agudo de pulmão, contudo, a hipovolemia, pode favorecer que ocorra função retardada do enxerto. É, portanto necessário um cuidadoso controle do status de hidratação do paciente.

Bloqueadores do canal de Cálcio, devido sua função vasodilatadora, podem ser usados concomitantemente, permitindo uma melhor hidratação e, conseqüentemente, prevenindo a necrose tubular aguda. (Neumayer et al 1992)

Nos exames pré operatórios imediatos é de boa prática se incluir nova tipagem ABO, RX de tórax e eletrocardiograma, principalmente nos receptores de rim de cadáver. O antibiótico profilático que mais freqüentemente vem sendo usado em nosso meio é a Cefazolina em doses que variam de 1 a 2g no pré-operatório imediato, seguidas de 0,5 a 1g de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas respectivamente.

(nível de evidência: C)

Ao se escolher a anestesia para o paciente renal deve-se levar em conta que, em geral, ele tem comprometimento de outros órgãos, muitas vezes é hipertenso, tem comprometimento miocárdico, diabetes, vasculopatia, anemia, neuropatia periférica, derrame pleural, desnutrição, etc. Se considerarmos que no Brasil eles permanecem muitos anos na fila de espera para receber um rim de cadáver se somam muitas complicações decorrentes da própria doença renal e também do tratamento dialítico. A anestesia pode ser geral ou peridural, uma desvantagem desta última é a possibilidade de desencadear hipotensão arterial o que pode comprometer a perfusão do enxerto e outra desvantagem é o desconforto que o paciente pode ter em cirurgias que se prolongam muito. Quanto à anestesia geral deve-se ter muito cuidado com as drogas de eliminação renal, principalmente, com os relaxantes neuro-musculares.

(nível de evidência: C)

É de fundamental importância que se conheça as medicações que o paciente utiliza no pré operatório.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina interferem com os anestésicos, levando à hipotensão arterial, freqüentemente associada à bradicardia, que pode ser corrigida com infusão de cristalóides e efedrina..Os de meia vida curta, como por exemplo, o Captopril devem ser suspensos na véspera da cirurgia e os de meia vida longa, 48 horas antes, quando possível.

Os bloqueadores do canal de cálcio não precisam ser suspensos, porem, é importante lembrar que a associação verapamil- halotano e verapamil- influrano podem causar bradicardia e depressão miocárdica, enquanto que a associação nifedipina-influrano pode causar hipotensão arterial. Os beta bloqueadores não devem ser suspensos(Ianhez et al 2001).

Antes da indução anestésica, é importante tomar cuidado com a fístula artério-venosa, protegendo-a e evitando canulizar veias ou artérias próximas a ela.

IV -2 MANUSEIO DO DOADOR E DO RECEPTOR NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

IV-2-1. MANUSEIO DO DOADOR

Recomendações

1) Manter hidratação parenteral nas primeiras 24 horas.

(nível de evidência C)

2) Analgesia adequada às necessidades do paciente.

(nível de evidência C)

3) Manter sonda vesical por 24 horas, com monitoração da diurese.

(nível de evidência C)

4) Monitoração da freqüência cardíaca e pressão arterial.

Comentários

O doador vivo, no pós operatório deve receber atenção constante da equipe de enfermagem, pois, embora as complicações sejam pouco freqüentes deverão ser detectadas precocemente.

As complicações mais comuns são:

- hemorragia
- atelectasia pulmonar
- pneumotórax

Aproximadamente 2% dos doadores apresentam complicações mais graves, como embolia pulmonar, sepse, insuficiência renal, hepatite e infarto do miocárdio (Jones et al 1997)

A despeito de todos os cuidados, o risco de mortalidade do doador é estimado em 0,03% e o de morbidade em 0,23% (European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation, part 1, 2000)

IV. 2.2. - MANUSEIO DO RECEPTOR

Recomendações

1) Hidratação :

- parenteral - com solução fisiológica ou glico-fisiológica, 1000 ml de 6/6 h. No caso de grandes volumes urinários é necessário aumentar a hidratação. É importante manter o paciente com pressão arterial normal. Hipotensão deve ser evitada (manter controle horário dos sinais vitais)

Nos casos de ausência de diurese a hidratação deve ser restrita.

O uso de albumina raramente é necessário.

- oral - água ou sucos, 4 horas após o término da cirurgia.

(nível de evidência: C)

2) Analgesia :

A cirurgia do transplante causa pouca dor e quase sempre é controlável com dipirona.

(nível de evidência: C)

3) Protetores gástricos: Devem ser utilizados.

(nível de evidência: C)

4) Sonda vesical:

Importante para o controle do volume urinário, cujo fluxo deve ser observado freqüentemente, pois, inicialmente pode ser muito elevado, tendendo a normalizar-se no segundo ou terceiro dia do pós operatório. Às vezes, a urina é hematúrica nas primeiras 24 ou 48 horas, podendo levar à obstrução da sonda vesical, a qual deve ser prontamente desobstruída.

(nível de evidência: C)

5) Profilaxia de trombose venosa profunda

(nível de evidência: C)

6) Exames laboratoriais:

No pós-operatório imediato é importante o controle de: hematócrito, sódio, potássio, pH e bicarbonato venoso.

Quando a evolução é satisfatória, raramente temos necessidade de corrigir o nível dos eletrólitos ou o pH.

Nos pacientes que não urinam no pós-operatório imediato a avaliação do nível sérico de potássio é fundamental, pois, pode haver hiperpotassemia severa, necessitando terapêutica urgente. Esses pacientes devem permanecer em programa de hemodiálise até apresentarem diurese e melhora da função renal.

Quando a evolução do transplante é favorável a creatinina sérica no primeiro pós operatório deverá cair 50% do valor pré- operatório, no segundo dia deverá estar dentro dos níveis normais.

Nos casos de transplante com doador cadáver a queda dos níveis de creatinina sérica costuma ocorrer de forma muito mais lenta.

(nível de evidência: C)

Comentários:

Nos casos de transplante com doador vivo a diurese deve ocorrer entre 5 a 30 minutos após o desclameamento dos vasos, e costuma se apresentar com volume alto nas primeiras 12 horas, geralmente superior a 200 - 300ml/hora. Isso ocorre devido a expansão de volume que esses pacientes apresentam, associado ao uso de Manitol, diuréticos, aumento da osmolaridade e a uma provável disfunção tubular.

A reposição de volume não deve ser integral, mas sim, baseada em dados clínicos usuais como pressão arterial, frequência cardíaca, câimbras e sede.

(nível de evidência: C)

Quando ocorrer oligúria deve-se pensar em hipovolemia devido desidratação, principalmente quando o paciente foi dialisado antes da cirurgia e perdeu muito líquido, ou como consequência a uma sequestração de fluidos pela cirurgia por si só.

(nível de evidência: C)

Quando ocorrer anúria pensar em complicações vasculares, sendo que o diagnóstico deve ser feito prontamente, com auxílio de cintilografia com DTPA e/ou Ultrassonografia com Doppler. Se for constatado adequado fluxo sanguíneo, procurar obstrução ureteral ou fístula urinária o que habitualmente ocorre na junção uretero-vesical. Não sendo encontradas alterações, está indicada a biópsia do enxerto. (Salomão et al 2000)

Hematuria, em geral, é consequência do implante ureteral; se for importante pode levar a obstrução da sonda vesical com aumento da pressão intra-vesical e dano para anastomose uretero-vesical, por vezes, é necessária a irrigação bexiga com sonda de 3 vias com soro fisiológico para evitar a obstrução.

(nível de evidência: C)

Após hipovolemia e obstrução urinária a Necrose Tubular Aguda é a causa mais freqüente da oligúria pós- transplante, sendo mais comum em transplantes com rim de cadáver onde ocorre em média em torno de 40%. (European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation part 1, 2000)

Outras complicações que ocorrem no pós operatório imediato são os sangramentos e hematomas. (European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation, part 1, 2000)

Atualmente com as técnicas mais apuradas na realização das provas cruzadas pre transplante, as rejeições hiper agudas são muito raras.

Os pacientes com vasculopatias, os diabéticos, os idosos e aqueles com varizes de membros inferiores, devem fazer profilaxia para evitar trombozes venosas profundas, iniciando exercícios de flexão dos membros inferiores logo após a cirurgia e nos casos mais graves usar heparina de baixo peso molecular.

(nível de evidência: C)

V. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PÓS-TRANSPLANTE

V. 1. COMPLICAÇÕES VASCULARES

V.1.1. TROMBOSE DE ARTÉRIA RENAL

- **Prevalência:** Pouco freqüente, em torno de 1% (Lacombe 1975)
- **Etiologia:** Tem como principal causa o erro técnico, mais comumente nas anastomoses de vasos de pequeno diâmetro (Nerstren et al 1972), seguindo-se das causas imunológicas, como nos episódios de rejeição hiperaguda ou aguda acelerada, sugerindo dano endotelial mediado por anticorpo (Harmer et al 1990). Doses elevadas de ciclosporina podem estar associadas com uma incidência de 7% de trombose arterial (Kahan 1989).
- **Quadro clínico:** anúria súbita e ausência de fluxo arterial renal ao eco-doppler são dados para o diagnóstico. A anúria pode ser mascarada na presença de função residual dos rins nativos.
- **Diagnóstico:** A confirmação pode ser feita com eco-doppler, cintigrafia renal com radio-isótopos (99Tc-DTPA), angio-ressonância com gadolínio ou com arteriografia renal clássica. Há também grande aumento da DHL sérica (acima de 1.500 U).
- **Diagnóstico diferencial:** rejeição humoral.
- **Tratamento:** A reoperação deve ser imediata. Em raríssimos casos, quando o diagnóstico e a intervenção cirúrgicas são precoces, é possível salvar o enxerto. Em geral, a nefrectomia do enxerto é a regra, não devendo ser adiada, pois se acompanhada de sepsis a mortalidade é alta (Louridas et al. 1987).

- **Profilaxia:** Escolha adequada do leito vascular onde será feita a anastomose arterial. Atenção para os casos com hematócrito acima de 37%. Em pacientes com história anterior de trombose arterial ou trombose venosa pós-transplantes ou em fístula AV, investigar a presença de anticorpo anti-cardiolipina e iniciar anti-coagulação pós-transplante imediato (Gray 1994). **(nível de evidência: A)**

V.1.2. TROMBOSE DE VEIA RENAL

- **Prevalência:** entre 0,3 e 6% (Jones et al. 1988; Duckett et al. 1991) atingindo 10% das crianças de 2-5 anos de idade (Singh et al 1997).
- **Etiologia:** Em geral se deve a fatores técnicos como torção, dobradura ou estenose da anastomose, compressão por hematoma ou linfocele.
- **Quadro clínico:** ocorre em geral entre 3 a 9 dias após o transplante. A clínica varia entre desde a ausência de função primária do enxerto a anúria súbita, hematúria, dor local, aumento do enxerto e ruptura renal com hemorragia grave.
- **Diagnóstico:** o eco-doppler apresenta pico arterial sistólico agudo com ausência ou inversão da onda diastólica. Ausência de fluxo venosos. Em caso de dúvida, a angio-ressonância confirma o diagnóstico.
- **Diagnóstico diferencial:** rejeição humoral, rejeição vascular e NTA grave
- **Tratamento:** a cirurgia deve ser imediata. A precocidade do diagnóstico e da intervenção cirúrgica são fundamentais pois o tempo limítrofe para salvar o enxerto é de 1 hora após o evento trombótico.
- **Profilaxia:** consiste em aprimorar a técnica de anastomose vascular. Evitar hipotensão no intra e no pós-operatório imediato. Escolha adequada do leito vascular onde será feita a anastomose. Em pacientes com história anterior de trombose arterial ou trombose venosa pós-transplantes ou em fístula AV, deve ser discutida a possibilidade anticoagulação e/ou uso de anti-agregantes plaquetários (Gray 1994). **(nível de evidência: b)**

V.1.3. LINFOCELE

- **Prevalência:** complicação relativamente comum com incidência em torno de 10% (0,6 a 18%)
- **Quadro clínico:** A maioria das coleções é pequena (< 3cm de diâmetro) e assintomática, resolvendo-se espontaneamente com o tempo. Linfocelos maiores manifestam-se clinicamente entre 15 e 180 dias após o transplante devido à compressão de estruturas adjacentes como ureter, bexiga e vasos ilíacos, podendo ocorrer disfunção do enxerto, massa palpável, hidronefrose e edema do membro inferior do lado do transplante (Teruel et al. 1983).
- **Diagnóstico:** a presença de linfocele é confirmada por ultrassonografia, com os achados característicos de coleção líquida com ou sem hidronefrose. A aspiração com agulha por técnica estéril confirma o diagnóstico.
- **Diagnóstico diferencial:** deve ser feito com coleção de urina na loja renal. É feito através da punção e análise bioquímica da coleção. Os níveis de sódio potássio, creatinina e uréia na linfa são semelhantes aos do plasma.
- **Tratamento:** Na linfocele não-infectada é feita a drenagem cirúrgica (marsupialização) por via laparoscópica ou cirurgia aberta. É importante que a janela peritoneal criada seja grande o suficiente (>2,5 x 5,0 cm) para evitar recidiva. Nos casos de linfocele infectada deve ser feita a drenagem externa e aplicação de substâncias esclerosantes, como por exemplo iodopovidona.
- **Profilaxia:** ligadura minuciosa dos vasos linfáticos durante a dissecação dos vãos ilíacos do receptor ou do pedículo do enxerto renal. A linfocele pode ter como etiologia a rejeição aguda (Gray 1994 e Lipay 1999) **(nível de evidência: b)**

V.1.4. ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL

- **Prevalência:** ocorre em 2 a 10% (média 3,7%) (Benoit et al 1990)
- **Quadro clínico:** hipertensão arterial severa pós-transplante com disfunção renal e/ou a presença de insuficiência renal aguda com NTA prolongada. Com um pico de aparecimento aos 6 meses (Lacombe 1975), pode manifestar-se tão cedo como 2 dias e tão tarde como 2 anos após o transplante.
- **Diagnóstico:** a arteriografia permanece ainda como o padrão ouro para o diagnóstico de estenose de artéria renal (Gray 2001; Kahan 2000). O grau de estenose é considerado significativo se comprometer > 50% da luz arterial. Recentemente, a angiorressonância com gadolínio tem permitido uma avaliação não invasiva e com eficácia comparável a da arteriografia renal convencional (Thornton et al 1999; Luck et al 1999). O eco-doppler é útil como screening, podendo mostrar aumento da velocidade do fluxo sanguíneo >6 kHz (Glicklich et al 1990). O teste com captopril, com dosagem da renina pode ser um método auxiliar no diagnóstico da estenose da artéria renal do rim transplantado (Rengel et al. 1998).
- **Tratamento:** a conduta terapêutica depende da localização e do grau de estenose. O tratamento conservador pode ser utilizado nos casos de estenose leve em que a pressão arterial é controlável com medicação e o nível de creatinina no soro se mantém estável e < 3 mg/dl. A dilatação intra luminal com balão, com colocação de "stent é a terapia de escolha na maioria dos pacientes, especialmente recomendada nos casos de estenose localizada e distando > 1 cm da anastomose. A cirurgia é reservada para as lesões envolvendo a anastomose, ou nas proximidades desta, e nos casos de estenose precoce de artéria renal (Gray 2001; Kahan 2000). **(nível de evidência: b)**

V.2. COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS

As complicações urológicas mais frequentes após o transplante renal envolvem a anastomose ureterovesical (fístula, estenose e refluxo) com uma frequência que varia de 5 a 10% nas diferentes séries (Cranston 2001). Embora raramente fatais, são causas importantes de morbidade, associados-se ocasionalmente com a disfunção crônica ou mesmo a perda do enxerto.

V.2.1. FÍSTULA URINÁRIA

Pode ocorrer ao nível da bexiga, ureter ou cálices renais. O vazamento urinário pode se coletar em volta do enxerto ou ocorrer para o retroperitônio. A fístula urinária pode exteriorizar para a pele através da incisão cirúrgica.

- **Prevalência:** 5,7%
- **Quadro clínico:** Abaulamento da loja, podendo ocorrer extensão para o períneo ou escroto, diminuição da diurese com manutenção da função renal. A fístula urinária pode exteriorizar para a pele através da incisão cirúrgica .
- **Diagnóstico:** ultrassonografia, urografia excretora, uretrocistografia miccional e uroressonância são métodos utilizados para o diagnóstico e caracterização da fístula urinária.
- **Diagnóstico diferencial:** linfocele. A análise bioquímica do líquido (fístula urinária) caracteriza-se por apresentar níveis elevados de uréia, creatinina e potássio.
- **Profilaxia:** baseia-se nos cuidados técnicos por ocasião da nefrectomia do doador, com preservação da vascularização do ureter e da cirurgia de reimplante ureteral. A colocação de duplo jota está indicada sempre que as condições ureterais e/ou vesicais forem consideradas insatisfatórias no intra-operatório.
- **Tratamento:** o tratamento depende do tipo de fístula urinária.

Fístula urinária por problema na implantação uretero-vesical: A manifestação é geralmente precoce, na primeira semana pós-Tx.

Tratamento: cirúrgico. Deve ser feito o reimplante ureteral sempre associado com derivação urinária (duplo jota).

FÍSTULA URINÁRIA POR NECROSE DE URETER: Causada por isquemia, costuma ocorrer na segunda ou terceira semana pós-transplante.

Tratamento: reimplante ureteral. A melhor conduta cirúrgica é a uretero-pielo-anastomose utilizando-se o ureter do receptor, sempre com derivação urinária (duplo jota). **(nível de evidência: b)**

Fístula vesical : A fístula vesical manifesta-se em geral nas primeiras duas semanas, devendo ser suspeitada nos casos em que o reimplante de ureter não tenha sido feito via extra-vesical (Politano Leadbetter). Nestes casos, a ureterocistografia miccional tem valor diagnóstico. A maioria dos casos pode ser controlada somente com a manutenção de sonda vesical de demora. No entanto, lacerações maiores necessitam de exploração cirúrgica imediata com reparo primário e descompressão vesical durante 2 a 6 semanas (Kahan 2001). **(nível de evidência: b)**

V.2.2. OBSTRUÇÃO URINÁRIA

- **Prevalência:** 8,5%
- **Quadro clínico:** perda de função renal com anúria ou diminuição abrupta da diurese. Pode manifestar-se cedo ou tardiamente no pós-transplante associada ou não com infecção urinária.
- **Diagnóstico:** ultrassom que revela hidronefrose. Uro-ressonância pode dar o nível da obstrução.
- **Tratamento:**
 - 1) nefrostomia por punção que além de servir para tratamento da insuficiência renal aguda permite a realização de pielografia que dará informações mais precisas do nível de obstrução.
 - 2) reconstrução da via excretora por cirurgia aberta de anastomose pieloureteral, utilizando ureter do receptor ou reimplante do ureter. **(nível de evidência: b)**

V.3. OUTROS

V.3.1. HEMATOMA DE LOJA RENAL

O hematoma de loja costuma ocorrer quase sempre nas primeiras horas do pós-operatório e não é de difícil diagnóstico.

- **Quadro clínico:** Dor local, aumento da loja, anúria ou oligúria, sinais periféricos de sangramento.
- **Diagnóstico:** Queda do hematócrito. A ultrassonografia confirma o diagnóstico.
- **Diagnóstico diferencial:** com ruptura renal ou ruptura parcial da anastomose arterial.
- **Tratamento:** O hematoma deve ser imediatamente drenado pois pode trazer consequências importantes: compressão de veia renal ou ureter, podendo levar a fístula urinária; insuficiência renal aguda e supuração na loja renal. Hematomas pequenos não precisam ser drenados, principalmente se não houver compressão de estruturas importantes ou infecção. A profilaxia do hematoma deve ser feita no ato cirúrgico, através de ligadura cuidadosa dos vasos. O uso de crio-precipitado de plasma pode estar indicado. **(nível de evidência: c)**

V.3.2. RUPTURA RENAL

Manifesta-se como hematoma de loja, só que surge mais tardiamente, após a primeira semana; costuma estar associado com rejeição grave, necrose tubular aguda grave, trombose venosa ou obstrução urinária.

- **Quadro clínico:** abaulamento súbito na loja renal, com dor local, hipotensão e queda de hematócrito.
- **Diagnóstico:** a ultrassonografia revela um hematoma na loja renal. O diagnóstico é sempre cirúrgico.
- **Tratamento:** intervenção cirúrgica imediata, limpeza da loja e sutura da lesão. Nefrectomia nos casos extremos.

- **Profilaxia:** critério mais rigoroso de indicação de biópsia em casos que já apresentem sinais ultrassonográficos de edema renal. Evitar dopamina no intra e pós-operatório imediato. **(nível de evidência: b)**

V.3.3. RUPTURA DA ANASTOMOSE ARTERIAL

Complicação extremamente grave, ocorre por infecção na zona da anastomose arterial conseqüente à fístula urinária, hematoma infectado ou menos freqüentemente por localização na zona da sutura arterial de agente infeccioso proveniente da corrente sanguínea. Pode ainda ser decorrente de falha técnica cirúrgica.

- **Quadro clínico:** semelhante à ruptura, porém com maior gravidade. O quadro clínico é dramático: sinais de choque hemorrágico, associados a aumento da loja renal ou sangramento pela incisão cirúrgica.
- **Diagnóstico:** sempre cirúrgico
- **Tratamento:** cirurgia imediata. Em casos de suspeita de origem infecciosa a remoção do enxerto é mandatória. **(nível de evidência: b)**

VI.4. Infecção por Citomegalovírus

Recomendações:

- 1) O status sorológico deve sempre ser verificado no doador e no receptor antes do transplante (ELISA sensível para anticorpo IgG específico anti-CMV). Tal avaliação permite melhor aferição do risco de infecção/doença por CMV após o transplante, assim como o uso mais adequado de profilaxia. **(nível de evidência: A)**
- 2) Devido à alta prevalência de infecção por CMV após o transplante renal, a investigação sistemática de infecção pelo CMV se justifica em todos os receptores nos 3 primeiros meses. Esta investigação deve ser repetida caso ocorra qualquer episódio febril ou sinal sugestivo de doença por CMV (leucopenia, trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas, disfunção do trato gastrointestinal ou pneumonia dentro do primeiro ano pós-transplante). **(nível de evidência: B)**
- 3) A investigação para infecção por CMV deve incluir a detecção viral nos leucócitos do sangue periférico através da técnica de antigenemia (detecção de antígeno pp65 por imunoperoxidase) ou outra mais sensível. Sorologia seriada deve ser feita para a detecção de soroconversão de status negativo para positivo e/ou da produção de IgM para IgG (lembrando que sua positividade pode ser mais tardia). **(nível de evidência: B)**
- 4) Para que se diminua o risco de infecção por CMV em receptores soronegativos, estes devem receber produtos sanguíneos seguros (produtos sanguíneos selecionados de pessoas CMV soronegativos ou filtrados após depleção leucocitária), quando indicado. **(nível de evidência: C)**
- 5) Todo o receptor soronegativo para CMV que recebe um rim de um doador soropositivo (D+/R-) ou de um doador não sorotipado, deve receber profilaxia iniciada no momento da cirurgia. **(nível de evidência: A)**
- 6) Durante o 1º ano pós-transplante, todo receptor soropositivo para CMV que receber anticorpos anti-linfocitários, monoclonal (OKT3) ou policlonal (ALG, ATG) para terapia de indução ou para a reversão de rejeição aguda esteróide-resistente, deve ser submetido à vigilância rotineira com antigenemia semanal ou quinzenal. Alternativamente, estes pacientes devem receber um curso de ganciclovir profilático durante a duração do tratamento com o anticorpo anti-linfocitário. **(nível de evidência: B)**
- 7) A profilaxia anti-CMV deve ser selecionada a partir de uma das seguintes opções **(nível de evidência A):**

- a) Ganciclovir na dose de 10 mg/kg/dia (5 mg/kg x 2), por pelo menos 14 dias, com ajustes regulares para a função renal;
- b) Ganciclovir oral administrado por período mais longo (2 a 12 semanas) na dose de 2250 a 3000 mg/dia (750 a 1000 mg x 3), com ajustes regulares para a função renal;
- c) Aciclovir oral na dose de 3200 mg/dia (800 mg x 4), por 12 semanas, com ajustes regulares para a função renal;
- d) Valaciclovir oral na dose de 8000 mg/dia (2000 mg x 4), por 90 dias, com ajustes regulares para a função renal;
- e) Globulina hiper-imune administrada semanalmente por 6 semanas (dose alta) ou por 16 semanas (dose baixa);

8) Todo o receptor com CMV doença deve receber um tratamento curativo. Até o presente momento, o único tratamento validado é ganciclovir endovenoso, na dose de 10 mg/kg/dia (5 mg/kg x 2), por pelo menos 14 dias, com ajustes regulares para a função renal. (nível de evidência: A)

9) Alternativamente, estes pacientes (com CMV doença) podem receber ganciclovir endovenoso por 5 dias, seguido de ganciclovir oral na dose de 2250 a 3000 mg/dia (750 a 1000 mg x 3), com ajustes regulares para a função renal, por períodos mais longos (de 2 a 12 semanas) (exceto em pacientes com doença invasiva). (nível de evidência: B)

10) Todo o paciente com infecção CMV assintomática, mas com evidências que sugiram atividade viral (positivação de anticorpos IgM e/ou elevação dos títulos de IgG em pelo menos 4x e/ou antigenemia positiva e/ou positivação do PCR para CMV) em exames de rotina realizados no período inicial após o transplante renal, podem receber um tratamento pré-emptivo de forma a evitar a proliferação viral e, conseqüentemente, o quadro de CMV doença ou deverão ser seguidos de perto para o eventual aparecimento de sinais/sintomas sugestivos de atividade da doença (para, então, serem tratados). (nível de evidência: B)

11) Episódios de rejeição aguda estão claramente associados com CMV infecção ou doença. Nestas situações, o tratamento da CMV infecção ou doença deve ser o objetivo inicial, através de ganciclovir endovenoso, conforme acima descrito. Caso seja necessário, pulsoterapia com metilprednisolona deve ser empregada. Anticorpos anti-linfocitários (ALG/ATG/OKT3) devem ser evitados sempre que possível (nível de evidência: C)

12) No tratamento para CMV em qualquer categoria, a antigenemia pode ser usada como controle de tratamento, como forma de descartar ocorrência de resistência primária ou uso de dose inadequada quando do ajuste para função renal. (nível de evidência: B)

Comentários:

O citomegalovírus é um vírus pertencente à família Herpesviridae. Na maioria das espécies animais estudadas foi possível o isolamento de pelo menos 1 tipo de herpesvírus. **Oito** herpesvírus foram, até o momento, isolados em seres humanos (vírus herpes simplex 1 [HSV-1], vírus herpes simplex 2 [HSV-2], citomegalovírus humano [HCMV], vírus varicella-zoster [VZV], vírus Epstein-Barr [EBV], herpesvírus humano 6 [HHV6], **herpesvírus humano 7 [HHV7] e herpesvírus humano 8 [HHV8 ou Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi]**).

Acredita-se que os seres-humanos são o único reservatório para o HCMV. A transmissão pode ser vertical ou horizontal. Esta última ocorre após contato inter-pessoal direto ou indireto. Várias são as vias de transmissão. A disseminação oral e a respiratória parecem ser dominantes, entretanto, existem evidências para a transmissão sexual e através do leite materno, assim como por transfusões sanguíneas e órgãos e tecidos transplantados. Como conseqüência, é uma infecção endêmica e de alta prevalência na população em geral.

A infecção primária em indivíduos saudáveis, apresenta-se tipicamente como uma síndrome "mononucleose-like" (mal-estar, mialgias, febre, anormalidades das provas de função hepática, linfocitose com excesso de linfócitos atípicos [10-50%]), mas com

ausência de linfadenopatia e dor de garganta, e com monoteste negativo. Esta costuma ser seguida de infecção persistente. A recorrência clínica é geralmente causada por reativação; reinfeção também ocorre, possivelmente devido à diversidade antigênica do CMV e na grande maioria dos casos é sub-clínica.

A infecção pelo citomegalovírus é importante em transplante renal por sua alta prevalência, pela gama variada de síndromes clínicas associadas e pela capacidade imunomoduladora do vírus, assim como pela morbidade e mortalidade que podem resultar.

Definições:

A fim de facilitar a compreensão e, conseqüentemente, o manejo desta infecção, é necessário que sejam estabelecidas algumas definições.

1. *Infecção primária*: Primeiro episódio de infecção pelo CMV. Ocorre em indivíduo com sorologia anti-CMV previamente negativa. Geralmente ocorre positividade da sorologia (IgM e IgG) anti-CMV e da antigenemia para CMV.
2. *Infecção secundária*: Pode ser dividida em i) reativação (quando a cepa viral latente se manifesta clinicamente), ou ii) reinfeção (quando indivíduo portador de infecção latente por determinada cepa do CMV é infectado com uma segunda cepa do mesmo vírus). Esta também é denominada de superinfecção. Ocorre em indivíduos com sorologia IgG anti-CMV positiva; geralmente ocorre positividade da sorologia IgM anti-CMV e/ou elevação do título sérico de IgG anti-CMV. Outros testes que evidenciam a presença viral (como a pesquisa da antigenemia para antígeno CMV pp65) também costumam ficar positivos.
3. *Infecção latente*: Persistência viral, de forma latente, em diversos tecidos do hospedeiro. Estes indivíduos tipicamente apresentam sorologia IgG anti-CMV positiva. Os demais testes (IgM e antigenemia para antígeno CMV pp65) são negativos.
4. *Infecção ativa (ou CMV doença)*: Manifestações clínicas secundárias à infecção pelo CMV, primária ou secundária. Estas podem variar de febre, com ou sem leucopenia, a mialgias e mal-estar, até hepatite ou úlceras gastro-intestinais, pancreatite, pneumonite e mais raramente encefalite. Em transplante renal, a única manifestação inicial pode ser a disfunção do enxerto.
5. *Profilaxia anti-CMV*: Na ausência de profilaxia, a incidência de infecção por CMV **após o transplante** de órgãos sólidos varia de 80 a 100% em combinações D+/R- (ou seja, doador positivo e receptor negativo, sorologicamente para CMV). Profilaxia da infecção. Para isto, o primeiro passo deve ser a compatibilidade sorológica para CMV entre doador e receptor. Preferentemente, sempre deveríamos empregar órgãos de doadores negativos para CMV. Como isto geralmente não é possível, deveríamos sempre escolher receptores negativos quando o doador é negativo. A combinação mais deletéria é a D+/R-, que deve receber profilaxia. Outro importante elemento, geralmente não observado pela equipe encarregada, é a transfusão de sangue (e derivados) CMV negativos. Na profilaxia da doença CMV (necessária na combinação D+/R-, D+/R+ ou D-/R+ [infecção primária ou secundária]), várias abordagens podem ser empregadas. A imunização passiva com gama globulina humana ou com globulina hiper-imune anti-CMV tem sido empregada com relativo sucesso. A segunda é preferível por conter títulos mais altos de anticorpos anti-CMV. O maior problema com estas preparações é o alto custo. Profilaxia com drogas anti-virais (ganciclovir e valaciclovir) também tem sido empregada com relativo sucesso (retardo de infecção por CMV e prevenção de CMV doença). Neste caso, a terapia anti-viral é empregada desde o momento do transplante em grupos considerados de risco (ver abaixo) para o desenvolvimento de CMV doença. O tempo de tratamento profilático é variável, mas, a duração é em média, de 4 a 12 semanas.
6. *Tratamento pré-emptivo*: É uma forma mais específica de profilaxia, empregada por período de tempo mais curto (2 a 3 semanas) e em situações em que existe alta probabilidade do desenvolvimento de doença CMV. Dois situações se destacam: i) quando preparações anti-linfocitárias são empregadas (terapia de indução ou no tratamento de rejeição aguda corticóide-resistente); ii) quando testes para detectar a presença de viremia (antigenemia pp65) são realizados periodicamente, em pacientes

previamente negativos, para detectar precocemente a replicação viral. Uma vez positivos, indicam o tratamento pré-emptivo.

Diagnóstico:

O médico transplantador deve sempre considerar a possibilidade de infecção citomegálica ser a responsável direta ou de forma subjacente por um determinado quadro clínico. Tipicamente, a doença se manifesta entre o primeiro e o sexto mês pós-transplante. O paciente pode apresentar-se com um ou com diferentes combinações dos seguintes sinais e sintomas: febre, fraqueza, indisposição, cansaço, dores musculares e/ou articulares, elevação de creatinina, leucopenia, linfopenia, anemia, plaquetopenia ou infecções oportunistas por fungos, vírus ou parasitárias (por exemplo, pneumonia por aspergilose invasiva associada à viremia ou à pneumonia CMV). A elevação de creatinina pode dever-se tanto a uma lesão diretamente atribuída ao vírus (que melhora com terapia anti-viral) ou à rejeição aguda (efeito imunomodulador do vírus). Além disso, a infecção pelo CMV também é um fator de risco para o desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante associada ao vírus Epstein-Barr. Finalmente, doença órgão-específica pode ocorrer: pneumonia, hepatite, miocardite, retinite e/ou úlceras gastro-intestinais. Na suspeita de doença órgão-invasiva (por exemplo, pneumonia), deve-se submeter o paciente, sem perda de tempo, a procedimentos invasivos diagnósticos (por exemplo, broncospia com lavado e biópsia transbrônquica) a fim de elucidar a etiologia e iniciar prontamente o tratamento específico.

Do ponto de vista laboratorial, inicia-se com a realização dos testes sorológicos, que são principalmente empregados para indicar latência viral nos candidatos a receptor e doador. Sua sensibilidade está muito diminuída no período pós-transplante, devido à imunossupressão induzida por drogas. Portanto, enquanto a positividade de IgM e/ou a elevação dos títulos (em pelo menos 4x) de IgG indicam infecção primária ou secundária, a não positividade destes testes não descarta tais diagnósticos. Frente a uma suspeita clínica de citomegalovírus e sorologia negativa, devemos proceder a um dos seguintes testes: antigenemia pp65 (avaliada em leucócitos de sangue periférico) ou PCR para CMV-DNA. O primeiro é preferível, devido à sua alta sensibilidade e especificidade. O segundo, apesar de sensível, é pouco específico, não distinguindo vírus latente de ativo. Novos testes moleculares, como RT-PCR, teste da captura híbrida direta do CMV-DNA ou teste da amplificação de ácido nucleico baseada em sequência (NASBA) ainda encontram-se em fase de avaliação. (antigenemia e PCR equivalem-se como métodos diagnósticos.)

O diagnóstico pode ser feito também pela demonstração do vírus (ou de sua repercussão) em tecidos obtidos por biópsia (estômago, cólon, esôfago, pulmão e bexiga, entre outros).

Sugestão de esquema de dose de Ganciclovir a ser empregado de acordo com a creatinina sérica:

Creatinina (mg%)	Dose (mg/Kg)	Intervalo
<2	5	12/12h
2-3	5	24
3-5	2,5	24
>5	2,5	dias alternados
HD	5	Pós-HD
DP	2,5	24 h

Em casos de infecção citomegálica resistente ao ganciclovir, deve-se empregar Foscarnet®.

VIII. Rejeição Crônica em Transplante Renal (Nefropatia Crônica do Transplante)

A rejeição crônica do transplante é a principal causa de perda do enxerto após o primeiro ano. Pela dificuldade de se separar o componente de agressão imunológica que levaria à rejeição crônica, de outros fatores de agressão ao enxerto não imunológicos, a designação nefropatia crônica do transplante tem sido mais utilizada recentemente. Existem vários fatores de risco associados ao aparecimento da rejeição crônica, mas o papel exato de cada um destes fatores ainda não está esclarecido: Destacam-se entre eles a condição do órgão doado (idade do doador, causa de morte encefálica, condição hemodinâmica, tempo de isquemia fria e co-morbididades presentes), o esquema imunossupressor utilizado e a presença e intensidade de episódios de rejeição aguda. A tendência atual de maior uso de órgãos "marginais" com o objetivo de aumentar a oferta de órgãos para transplante, deve aumentar o risco e a incidência da rejeição crônica.

VIII. 1. Quadro clínico, definição e impacto

- Piora progressiva da função renal
 - Presença de proteinúria, menor que 1,0 g/dia em 50% dos casos
 - Presença de Hipertensão Arterial (> 90%)
 - Manifestações clínicas usualmente ocorrem após 6 meses de transplante
 - Alterações histológicas típicas: Hiperplasia fibro-intimal das artérias, atrofia tubular e fibrose intersticial e glomerulopatia do transplante.
- Principal causa de perda do enxerto após 1 ano (responsável por 20 a 70% das perdas).

(nível de evidência: B)

Muitas vezes pelo quadro clínico é difícil a separação entre os quadros de rejeição aguda tardia, nefrotoxicidade por ciclosporina ou tacrolimus, recidiva ou GN de novo e rejeição crônica.

1. Fatores de Risco: Imunológicos e/ou não imunológicos

Imunológicos:

- Episódios de Rejeição Aguda **(nível de evidência: A)**
- Baixa compatibilidade HLA **(nível de evidência: B)**
- Rejeições sub-clínicas **((nível de evidência: C)**
- Imunossupressão insuficiente (geralmente por baixa aderência ao regime terapêutico)

(nível de evidência: C)

Não Imunológicos:

- Idade do Doador, desproporção do tamanho entre doador (pequeno) e receptor (grande) **((nível de evidência: B)**
- Raça do Receptor **((nível de evidência: B)**
- Necrose Tubular Aguda **((nível de evidência: B)**
- Nefrotoxicidade **((nível de evidência: A)**
- Diminuição de massa renal **((nível de evidência: C)**
- Hipertensão arterial **((nível de evidência: B)**
- Hiperlipidemia **((nível de evidência: B)**
- Infecção por CMV **((nível de evidência: C)**

O conhecimento dos vários fatores de risco deve ser utilizado com o objetivo de se intervir precocemente em cada um deles com o objetivo de se evitar o aparecimento da rejeição crônica.

VIII. 2. DIAGNÓSTICO

- Suspeita clínica
- Confirmar diagnóstico com biópsia renal
- Diagnóstico diferencial: rejeição aguda, obstrução ureteral, estenose da artéria renal e pielonefrite aguda, nefrotoxicidade crônica por ciclosporina ou tacrolimus, recidiva da doença primária.

O diagnóstico deve sempre ser confirmado por biópsia renal. A intensidade das alterações tubulointersticiais pode variar muito e às vezes pode ser difícil de separar a lesão que ocorreu no doador de um processo progressivo que esteja ocorrendo no

receptor. A intensidade de fibrose tubulointersticial e atrofia tubular observada em biópsias protocolares, isto é, em pacientes com função renal estável, se correlaciona com o desenvolvimento de rejeição crônica na evolução. Este dado sugere que a lesão histológica pode estar presente antes da deterioração da taxa de filtração glomerular.

VIII. 3. TRATAMENTO

Imunossupressão:

Pacientes em uso de esquema tríplice (CSA, AZA, Pred):

- Diminuir dose de Ciclosporina A (120 a 80 ng/ml) e substituir azatioprina por MMF (2,0 gr/dia).

Pacientes em uso de CsA e Pred:

- Diminuir dose de Ciclosporina A (120 a 80 ng/ml) e associar MMF (2,0 gr/dia).

Pacientes em uso de AZA e Pred:

- Substituir azatioprina por MMF (2,0 gr/dia).

Outros esquemas Imunossupressores:

- Diminuir dose de inibidores de calcineurina e associar MMF, caso não esteja sendo usado. Uma opção é usar tacrolimus no lugar da ciclosporina, e vice-versa. Pode-se também substituir o inibidor de Calcineurina por Rapamicina, associado ao MMF e prednisona. A eficácia destes tratamentos propostos ainda não está comprovada, mas podem ser adotados. **((nível de evidência: C))**

Tratamento não Imunossupressor:

- Controle rigoroso da Hipertensão Arterial, utilizando preferencialmente inibidores da ECA ou antagonistas da AII. **((nível de evidência: A))**
- Controle da Dislipidemia (Statinas: Pravastatina?) **((nível de evidência: B))**
- Dieta hipoproteica **((nível de evidência: D))**

Não existe nenhuma terapêutica que comprovadamente bloqueie a progressão da rejeição crônica, mas existe um consenso em se diminuir os fatores que propiciam sua evolução, como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diminuir ou retirar drogas ou associações de drogas potencialmente nefrotóxicas (ciclosporina, tacrolimus, etc). Dados de modelos experimentais de rejeição crônica e de modelos de progressão de insuficiência renal demonstraram bons resultados com a associação de mofetil micofenolato e inibidores da ECA ou antagonistas de receptores de AII.

MARÍLIA CECHINEL GOULART

**LEVANTAMENTO DE CUSTOS DE UM TRANSPLANTE
RENAL EM SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

MARÍLIA CECHINEL GOULART

**LEVANTAMENTO DE CUSTOS DE UM TRANSPLANTE
RENAL EM SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina**

**Presidente do colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Marasciulo
Professor co-orientador: Prof. Dr. Joel de Andrade**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, JOSÉ RONALDO GOULART e JUÇARA CECHINEL GOULART, pelo amor, exemplo, e empenho durante todos esses anos de minha vida estudantil. Ao meu irmão EDUARDO CECHINEL GOULART pela paciência e compreensão.

Ao Dr. ANTÔNIO CARLOS MARASCIULO pela orientação, boa vontade e estímulo na realização deste trabalho.

Ao Dr. JOEL DE ANDRADE pela idealização e apoio na elaboração deste estudo.

Ao Dr. RODRIGO O. SCHMITZ pelo apoio na realização deste trabalho.

Aos colegas com quem convivi e aos amigos que fiz, pela luta, angústias e alegrias que passamos juntos.

A todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização deste estudo, o meu muito obrigada.

RESUMO

Introdução: A insuficiência renal crônica (IRC) é doença com elevadas taxas de incidência e de prevalência em nosso meio, que tem como forma de opção terapêutica o transplante renal.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo fazer o levantamento dos custos diretos médicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), envolvidos no processo de transplante.

Métodos: Este trabalho estima os custos diretos médicos relacionados ao processo de transplante renal e ao acompanhamento do paciente submetido a este tratamento, até o período de um ano após a intervenção. Esses dados foram tabulados conforme valores apresentados em tabelas do SIA/SUS – abril/2006, e fundamentado nas normas do protocolo nacional de transplantes do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o mesmo utilizado pelo Hospital Governador Celso Ramos.

Resultados: Com o levantamento dos valores envolvidos nesse processo, chegou-se a um custo total de R\$ 18.899,33. Desse total, 60% foram com medicação imunossupressora, 24%, com exames laboratoriais e imunológicos, 3% com outros exames, 1% com diárias em hospital, 11% com o procedimento cirúrgico propriamente dito e 1%, com consultas ao nefrologista, durante o acompanhamento ambulatorial até um ano após.

Conclusão: O transplante renal é uma opção terapêutica que tem seu custo-efetividade favorecido à medida que se estende o período de análise, visto que seu custo basal é minimizado com o passar do tempo, devido à redução nas dosagens das drogas imunossupressoras. Além disso, proporciona maior qualidade de vida ao paciente renal crônico, com a independência da diálise, e sua reabilitação social.

ABSTRACT

Introduction: Chronic renal failure has a high incidence and prevalence in our environment and has the renal transplantation as an therapeutic option.

Objective: This study aims at the direct medical costs to the Public Health System (*SUS*), involved on the transplantation process.

Methods: The present study estimates the direct medical costs, related to renal transplantation and to the follow-up of the patients submitted to this treatment, until one year after the procedure. These data were organized according the SIA/SUS values – April/2006, and based on the national transplantation protocol by the Health Ministry (*MS*), which is used by the Governador Celso Ramos Hospital.

Results: The total costs reached R\$ 18.899,33. From the total ammount, 60% were spent on imunossupressive drugs, 24% on laboratory and immunologic exams, 3% on other exams, 1% daily hospital rates, 11% surgical procedures itselfes, and 1%, nephrologists appointments, for the one year follow-up.

Conclusion: Renal transplantaion is a high cost-effectiveness treatment option, as long as the analysis time is extended, assuming that its basal costs are minimized, due to the reduction of the imunossupressive drugs, and also promotes a higher life quality to the patient, which becomes independent from dialysis, and socially rehabilitated.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICO

Tabela 1 - Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano.....	16
Tabela 2 - Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano	17
Tabela 3 - Custos com as diárias em hospital, durante o transplante renal – doador vivo	18
Tabela 4 - Custos, para o SUS, com a medicação imunossupressora utilizada até o período de um ano do transplante renal – doador vivo	18
Tabela 5 - Custos diretos médicos, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS.....	18
Gráfico 1 - Custos diretos médicos, em porcentagem, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS	19

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CNCDO/SC: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos de Santa Catarina

CIHT: Comissão Intra-Hospitalar de Transplantes

SIA: Sistema de Informação Ambulatorial

SUS: Sistema Único de Saúde

MS: Ministério da Saúde

SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

HGCR: Hospital Governador Celso Ramos

TRS: Terapia Renal Substitutiva

IRC: Insuficiência Renal Crônica

IRCT: Insuficiência Renal Crônica Terminal

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

DM: Diabetes Mellitus

RFG: Taxa de Filtração Glomerular

CAPD: Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

CCPD: Diálise Peritoneal Cíclica Contínua

DPI: Diálise Peritoneal Intermitente

HLA: Antígeno Leucocitário Humano

ECG: Eletrocardiograma

ECO: Ecocardiograma

USG: Ultra-Sonografia

UCM: Uretrocistografia Miccional

CSA: Ciclosporina A

MMF: Micofenolato Mofetil

PDN: Prednisona

VDRL: *Veneral Disease Research Laboratories*

TGO: Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica

TAP: Tempo de Protrombina

KTTP: Tempo de ativação parcial de tromboplastina.

LHD: lactate dehydrogenase

Gama-GT: gama-glutamyltranspeptidase

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE TABELAS E GRÁFICO	vi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	vii
SUMÁRIO	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	11
3. MÉTODO	12
3.1. Delineamento do estudo	12
3.2. Procedimentos	12
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
NORMAS ADOTADAS	25
ANEXO 1.....	26

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é doença com altas taxas de morbidade e mortalidade em nosso meio e em todo o mundo. Apresenta evolução geralmente lenta, e decorre de perda progressiva da função renal, devido à diminuição da taxa de filtração glomerular para a excreção de catabólitos ^{2,3}.

Segundo Batista e Lopes (2004), esta doença sofre progressivo aumento nas suas taxas de incidência, em decorrência do incremento da prevalência de algumas enfermidades crônicas degenerativas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM). A falha na detecção precoce destas doenças facilita o desenvolvimento da IRC e a entrada de pacientes, em idade cada vez mais precoce, em terapia renal substitutiva (TRS) ⁴.

A taxa de filtração glomerular avalia a função renal e pode ser avaliada clinicamente pela medida da depuração de creatinina em urina de 24 horas. É considerada normal quando entre 110 a 120mL/min., correspondendo à filtração de cerca de dois milhões de néfrons (glomérulos e túbulos renais) ².

A redução da função de filtração renal leva à retenção, no organismo, de solutos tóxicos, originados principalmente do metabolismo protéico, e que podem ser avaliados indiretamente pelas dosagens da uréia e creatinina plasmáticas, que se elevam progressivamente. Redução da atividade renal de até 50% não apresenta manifestações clínicas consistentes. Perdas maiores da função de filtração causam a síndrome urêmica, conjunto de sinais e sintomas que afetam praticamente todos os órgãos e sistemas do organismo. A rígida correção do estado hipertensivo e a redução do conteúdo protéico da dieta são capazes de retardar a progressão do dano renal ², de onde se conclui que as ações de promoção e prevenção em todos os níveis da atenção à saúde são fundamentais para o êxito quando se pensa em intervir na história natural da doença renal.

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), as principais doenças reportadas como causas da insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em pacientes incidentes são a hipertensão arterial sistêmica – 24,1%, as glomerulonefrites – 23,5% e o diabetes mellitus – 17% ³.

A IRC classifica-se em cinco fases:

(1) ritmo de filtração glomerular (RFG) normal (>90mL/min.), mas com presença de microalbuminúria (comprovando a lesão renal);

- (2) IRC leve, RFG entre 60 e 89mL/min.;
- (3) IRC moderada, RFG entre 30 e 59mL/min.;
- (4) IRC grave, RFG entre 15 e 29mL/min.;
- (5) IRC terminal, RFG < 15mL/min.

Quando a função renal cair para 10 – 15% e houver manifestações de síndrome urêmica (anemia, fraqueza, perda de apetite, náuseas, vômitos, edema, distúrbios do sono, tremores e asterixis), apesar do tratamento com dieta hipoprotéica, diuréticos e anti-hipertensivos, estará indicada a terapia renal substitutiva (TRS)^{2, 3, 5}.

1. TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Terapia renal substitutiva (TRS) é o nome dado às opções terapêuticas que o doente com IRC tem para se manter em vida. São elas: a diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e o transplante renal^{2, 3, 5}.

1.1 - Na hemodiálise, o sangue flui por tubos, através de circulação extra corpórea, para um dialisador (filtro especial), que filtrará os resíduos e o excesso de líquido. Esta modalidade de tratamento requer sessões de duas a quatro horas, geralmente três vezes por semana, e um acesso vascular deve ser feito antes da primeira sessão.

1.2 – Na diálise peritoneal, o excesso de água e de resíduos será removido através de uma membrana peritoneal com uma solução purificadora (dialisato), após a colocação de um catéter de diálise (de Tenckhoff) no músculo reto abdominal.

Tipos de diálise:

1.2.1 – Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (CAPD): não requer máquinas, pode ser feita em qualquer lugar limpo. O dialisato passa de uma bolsa plástica para o abdomen do paciente através do catéter de diálise e permanece no abdômen do paciente com o catéter lacrado. Depois de, aproximadamente, quatro a seis horas, a solução é escoada pelo paciente, que deve repreencher seu abdomen com a solução fresca; e o processo de limpeza recomeça. A solução deve ser trocada quatro vezes ao dia.

1.2.2 – Diálise Peritoneal Cíclica Contínua (CCPD): é semelhante à CAPD, porém necessita de uma máquina que se conecta ao catéter e automaticamente infunde e drena o dialisato do abdomen do paciente. A máquina opera durante a noite, enquanto o indivíduo dorme. Este processo dura de dez a doze horas.

1.2.3 – Diálise Peritoneal Intermitente (DPI): é semelhante à CCPD; pode ser feita em ambiente domiciliar ou hospitalar, porém leva muito mais tempo (até 36 – 42 horas/semana) ^{2,3}.

Verifica-se que o paciente em terapia dialítica passa a maior parte do seu tempo útil (três a cinco horas/dia, três vezes/semana) ocupado com este tratamento, sob o risco de infecções de todos os tipos e de potenciais seqüelas de origem psicológica, física e social, cujos custos são de difícil, se não impossível avaliação ⁶.

Uma opção efetiva e de menor custo para a reabilitação de um paciente portador de IRCT é o transplante renal. Embora a diálise e o transplante sejam tratamentos complementares, existe hoje consenso quanto às vantagens do transplante em termos de qualidade de vida (possibilidade de independência da diálise) e de custos ¹. Para a maioria dos pacientes urêmicos crônicos, o transplante oferece a melhor oportunidade de sobrevida em longo prazo e reabilitação – a taxa dos pacientes que permanecem em diálise é 30 a 40% maior quando comparada aos que recebem rim transplantado – e com menor custo social – seu custo acumulado em cinco anos é menor do que qualquer modalidade de diálise ^{7, 8, 9}. A diálise, por melhor e mais moderna que seja, não pode substituir plenamente o rim doente, mas o rim transplantado sim ^{10, 11}.

1.3 – Transplante Renal: é a opção de tratamento para o paciente urêmico, em que um rim saudável é retirado de um doador compatível imunologicamente, e implantado na região de fossa ilíaca do receptor, de modo que substitua as funções não mais realizadas pelo rim doente. Esta forma de tratamento é parte deste estudo e é descrita com mais detalhes no item 2.1.

2 – TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Em Santa Catarina, embora tardiamente em relação aos grandes centros brasileiros, houve impulso inicial da era de transplantes em julho de 1978, através do primeiro transplante renal de cadáver realizado em Joinville, um aumento lento, porém gradual, vem sendo observado ¹². A notificação de potenciais doadores era realizada por cada equipe de transplante, não havendo integração entre as equipes, nem coordenação, nem controle pela Secretaria de Estado da Saúde.

Com a finalidade de tentar organizar um sistema mais integrado na capital do Estado, foi criada uma central regional em Florianópolis em meados de 1997, através de uma portaria governamental. No início de 1999, foi então criada a Central de Notificação, Captação e

Distribuição de Órgãos de Santa Catarina – CNCDO/SC. Esta Coordenadoria iniciou suas atividades em maio do mesmo ano, com o objetivo de receber todas as notificações de Possíveis Doadores do Estado; responsabilizar-se pelas captações, organizando equipes; incentivar e participar de campanhas de doação de órgãos; distribuição dos órgãos doados baseada na compatibilidade do antígeno leucocitário humano – HLA - e, finalmente, fiscalizar todo o processo de captação e transplante com apoio e regulamentação da Secretaria Estadual da Saúde, no sentido de aumentar o número de transplantes no Estado.

A habilidade em conseguir um órgão para transplante é limitada, inicialmente, pela oferta de órgãos. Uma opção para aumentar o número de transplantes tem sido doadores vivos¹³. Contudo, a estratégia não tem sido uma solução para a escassez de órgãos, já que nem todos os pacientes e doenças são passíveis de contarem com doadores vivos. Alternativa é o transplante de doadores com o coração parado¹⁴.

Um dos grandes empecilhos do transplante com doador cadáver em geral é que a remoção dos órgãos deve ser primordialmente em pacientes que apresentam morte encefálica, isto é, pacientes que apresentam completa cessação das atividades cerebrais de forma irreversível, mas que mantêm temporariamente os batimentos cardíacos. Estima-se que 1-4% das pessoas que morrem em hospitais e 10 a 15% das mortes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentem o quadro de morte encefálica, podendo, então, ser Potenciais Doadores¹⁵.

Os estágios que farão com que um paciente identificado como um possível doador seja testado para ser convertido em potencial doador e doador efetivo é chamado de processo de doação. Envolve a introdução do conceito de doação de órgãos na família, a solicitação da doação, a sinalização do consenso de doação, a confirmação de morte encefálica e a captação propriamente dita. O doador deve ser mantido em condições clínicas estáveis antes e depois da morte encefálica. Seguindo a retirada, a preservação dos órgãos é realizada antes da distribuição e transplante^{3,6}.

O processo que compreende da doação ao transplante é complexo e influenciado por vários fatores, como legislação, treinamento, opinião pública e custos. Segundo protocolo nacional, na etapa de procura e captação de órgãos, cabe ao médico assistente, em especial ao intensivista e à equipe de transplantes⁶:

- a) identificar o potencial doador, conhecendo as contra-indicações relevantes à doação;
- b) realizar o diagnóstico de morte encefálica, de acordo com a legislação vigente¹⁶;
- c) informar a família sobre a condição do paciente;

d) notificar a autoridade competente sobre a existência do potencial doador, seja a Comissão Intra-Hospitalar de Transplantes (CIHT) ou à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos (CNCDO) de sua região;

e) manter o doador em boas condições médicas ^{17, 18};

f) enviar o órgão ao local da cirurgia do receptor.

Vale frisar que morte encefálica é um diagnóstico médico que deve ser investigado sempre que suspeito e sua ocorrência é de notificação obrigatória ¹⁶.

Pelo sistema atual, a demanda de potenciais receptores é distribuída em fila de espera órgão/tecido-específica e por região. Em 31 de março de 2007, estavam registrados 330 pacientes na lista de espera em Santa Catarina aguardando rim ⁶.

2.1 - TRANSPLANTE RENAL

O primeiro transplante renal com doador vivo relacionado no Brasil foi realizado em 1964, no Rio de Janeiro ¹⁹. Embora alcancem resultados comparáveis aos dos melhores centros do mundo, no Brasil o número de procedimentos permanece aquém das necessidades assistenciais devido, principalmente, a dificuldades de custeio e carência de doadores ²⁰.

Dentre as formas de terapia renal substitutiva (TRS), o transplante renal mostra-se como a opção mais efetiva para a reabilitação sócio-econômica do paciente renal crônico e para melhora da sua qualidade de vida. E estabeleceu-se como tratamento adequado a partir da década de 60, com o uso do esquema de imunossupressão ².

2.1.1 – Terapia imunossupressora

É a supressão da resposta imunológica do corpo a uma substância estranha, como, por exemplo, o rim transplantado.

Desde 1954, com o primeiro transplante renal bem sucedido, realizado entre irmãos gêmeos univitelinos, em Boston, foram testadas e introduzidas diferentes terapias imunossupressoras capazes de diminuir ou impedir a resposta imune ao enxerto renal. A principal delas, e que permitiu o avanço nessa área, foi a introdução da azatioprina, usada por muito tempo em associação com altas doses de corticóides. Porém, foi com a introdução da ciclosporina (CsA), em 1983, que se observou grande melhora na sobrevida do enxerto a curto prazo, diminuindo a incidência de rejeição aguda em torno de 15% ²¹.

Na segunda metade da década de 90, foram introduzidos na terapia de imunossupressão, o micofenolato mofetil (MMF) e o sirolimo (SRL), que aumentaram o arsenal de opções de drogas, melhorando ainda mais a sobrevida do enxerto em curto prazo ²².

A adequação, para cada paciente, de um nível ideal de imunossupressão, capaz de prevenir a rejeição aguda e crônica, com menor risco de infecção e de efeitos adversos, é um desafio para a equipe de transplante. São incontáveis os protocolos existentes.

A terapia imunossupressora atual baseia-se em uma fase pré-adaptativa e em outra, pós-adaptativa, de acordo com a relação entre enxerto renal e resposta imune do receptor, de modo que a incidência de rejeição seja diminuída ao máximo, com a menor dose possível de imunossupressores. Logo, a imunossupressão na fase pré-adaptativa tem como objetivo prevenir ou atenuar a rejeição ao enxerto, que é mais frequente no período de três a seis meses após o transplante, e manter adequada função renal até a fase pós-adaptativa, quando as drogas serão reduzidas ou até retiradas ^{11, 22}.

A imunossupressão convencional inicia-se já no dia anterior ao transplante com uma droga inibidora da calcineurina (ciclosporina - CsA - ou tacrolimo), um segundo agente (azatioprina ou micofenolato mofetil - MMF), e um corticóide (prednisona – PDN) a partir do quinto dia após o transplante. A CsA é iniciada com uma dose de 8mg/kg/dia, o MMF, com 2g/dia e a PDN com 1mg/Kg/dia. Após três a seis meses de acompanhamento pós-transplante, e de acordo com o estado do paciente, incluindo suas condições clínicas, exames laboratoriais e dosagem sérica de CsA, as drogas têm suas doses minimizadas ²².

Além da resposta imune celular contra os antígenos do enxerto, a imunidade humoral na rejeição ao enxerto tem recebido ênfase e estudo. Sabe-se atualmente que podem ser produzidos anticorpos contra o enxerto renal em qualquer fase pós-transplante e estes podem ser direcionados a antígenos HLA ou não, daí a importância do acompanhamento ambulatorial no pós-transplante e da administração de imunossupressores pelo resto da vida ²³. Estudos têm demonstrado que esta resposta humoral é insensível à CsA e à azatioprina, porém o MMF mostrou bloquear esta produção de anticorpos ²⁴. Portanto, novas terapias têm levado em conta também o bloqueio à resposta humoral como nova estratégia imunossupressora, e, com isso as doses de MMF, durante o acompanhamento até um ano após o procedimento, têm sido mantidas. Por outro lado, as doses de CsA são ajustadas de acordo com a dosagem sérica de CsA do receptor, e as doses de PDN costumam ser minimizadas conforme as condições clínicas e laboratoriais do paciente ^{22, 23 24}. Nunca, sob hipótese alguma, o paciente pode interromper ou modificar a medicação por conta própria, ou deixar de realizar os exames indicados. É uma obrigação para o resto da vida. Uma falha pode ser

fatal, visto que a crise de rejeição pode ocorrer a qualquer momento, mesmo após muitos anos de um transplante bem sucedido ^{6, 22}. Com os progressos da terapia imunossupressora e da seleção imunogenética, observa-se o aumento da sobrevida de pacientes transplantados, sem a necessidade de procedimentos complementares de diálise para a manutenção da função renal ¹¹.

2.1.2 – Indicações para o transplante renal

Todo paciente renal crônico pode submeter-se ao transplante, desde que apresente algumas condições clínicas, como: não ter lesões em outros órgãos que impeçam o transplante, como cirrose, acidentes vasculares ou câncer; suportar uma cirurgia com duração aproximada de três a seis horas; não ter infecções ou focos ativos na urina, nos dentes, tuberculose ou fungos; e não ter problemas imunológicos adquiridos por muitas transfusões ou gestações ^{10, 25}.

2.1.3 – Contra-indicações para o transplante renal

O rim pode ser doado por pessoas vivas e por pessoas em morte encefálica.

A vantagem do transplante com doador vivo é a melhor sobrevida do paciente e do enxerto. Além disso, o número de doadores cadavéricos disponíveis é muito menor do que o número de pacientes renais crônicos em lista de espera por transplante ^{3, 6}.

O doador vivo deve ser adulto, com idade superior a 21 anos (dando-se preferência para doadores acima de 30 anos); em geral a idade máxima não deve ser superior a 70 anos, e deve estar em plena consciência do ato que está praticando ^{3, 6}.

Exames clínicos, laboratoriais e imunológicos são realizados também no doador, que se não for portador de doenças contagiosas e for sorologicamente igual ao receptor, é submetido ao estudo anatômico do seu trato urinário, através de exames de imagem. Caso não haja variações anatômicas da irrigação renal, opta-se por fazer a nefrectomia esquerda, por apresentar a veia renal mais longa ^{3, 11}.

É de fundamental importância em todo transplante, seja de doador vivo ou não, que o sangue e os tecidos sejam compatíveis. Para isso devem ser feitos os exames imunológicos de tipagem de sangue (ABO), tipagem HLA e a prova cruzada HLA ^{10, 25}. Se esta prova for positiva, significa que há incompatibilidade entre doador e receptor, e, neste caso, o transplante renal está contra-indicado, devido à grande chance de rejeição ao enxerto.

A prática clínica de transplante renal obedece a Lei Federal no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, segundo a qual, a realização de transplantes só poderá ser realizada por estabelecimentos de saúde, público ou privado, e por equipes médico-cirúrgicas previamente autorizados pelo Ministério da Saúde ^{3, 6}.

O enxerto é implantado na região inferior do abdomen do receptor, sem a necessidade de excisão do rim doente ^{3, 11}.

A permanência do receptor no hospital é de aproximadamente dez a quatorze dias, enquanto que o doador tem uma permanência média aproximada de três dias ^{2, 6, 11}.

Após a cirurgia, iniciam-se os cuidados médicos que vão durar para toda a vida do paciente transplantado. Exames clínicos e laboratoriais são feitos diariamente durante os primeiros dez a 20 dias, visando o diagnóstico precoce e a prevenção de rejeições ^{2, 11}.

Após a alta hospitalar, o paciente transplantado é submetido a consulta ambulatorial, exames clínicos e laboratoriais semanalmente, por 30 dias; no segundo e no terceiro mês após o transplante, as consultas são quinzenais; e a partir daí, consultas mensais até o sexto mês, de acordo com as condições do paciente. Os três primeiros meses costumam ser os mais difíceis e perigosos, porque é o período em que ocorre a maioria (75%) das rejeições e complicações infecciosas ^{2, 11}.

O controle, então, vai se espaçando conforme a evolução clínica do paciente e o estado do rim ^{6, 11}.

3 - ECONOMIA DA SAÚDE

O convívio entre a economia e as profissões da área da saúde é dificultado por várias razões, muitas das quais têm origem nas diversas formas com que cada uma delas considera a assistência à saúde. Tradicionalmente, as profissões de saúde concentram-se na ética individualista, segundo a qual a saúde não tem preço e uma vida salva justifica qualquer esforço. Por outro lado, a economia fixa-se na ética do bem comum ou da ética social ²⁶. Essas diferenças são importantes na medida em que influenciarão as atitudes de cada grupo com relação à utilização dos recursos disponíveis, limitados, frente a uma demanda ilimitada.

Até cerca de trinta anos atrás, havia poucas e limitadas opções para os médicos tratarem seus pacientes, e estes faziam o que lhes era dito ou recomendado pelos médicos. Qualquer valor que contribuía para o processo de tomada de decisão era implícito e determinado pelo médico. Entretanto, frente à limitação de recursos para atenção médica, o empoderamento do paciente/consumidor e um crescente arranjo de opções de intervenções,

faz-se necessário que as decisões sejam tomadas de maneira mais clara e justa. A economia em saúde oferece um modelo explanatório explícito de tomada de decisão baseados em valores subjacentes de eficiência (este, um conceito basal da teoria econômica). Tal abordagem permite que bens e serviços sejam alocados de forma que maximiza o bem-estar da comunidade. Esta não é a única abordagem de tomada de decisão, mas é uma das mais importantes²⁷.

Cada vez mais sistemas nacionais de saúde utilizam análises econômicas para suporte à decisão para a adoção de novas tecnologias na área. São exemplos deste movimento internacional, a criação do National Institute for Clinical Excellence (NICE), órgão ligado ao Sistema Nacional de Saúde inglês (NHS) que tem como principal atribuição o desenvolvimento de estudos de suporte para tomada de decisão e implantação de novas tecnologias pelo NHS. Outros países como Canadá, Austrália, Espanha e Portugal adotam práticas semelhantes. O Ministério da Saúde (MS) do Brasil, através da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Diretoria de Economia da Saúde também caminha em direção à utilização de práticas baseadas em evidências, como apoio à decisão pela implantação de novas tecnologias^{26, 27}.

Nos dias atuais, existe uma demanda internacional de mercado de trabalho para economistas e profissionais de saúde que se interessam pelo tema, visto que são raros os economistas que se interessam e permanecem interessados pelo setor da saúde; e em contrapartida, poucos profissionais da saúde entram no campo econômico²⁶.

A economia da saúde pode então ser definida como um ramo do conhecimento que objetiva otimizar as ações de saúde, ou seja, é o estudo das condições ótimas de distribuição dos recursos disponíveis para assegurar à população a melhor assistência à saúde e o melhor estado de saúde possível, tendo em conta meios e recursos limitados^{26, 28, 29}.

LeGrand (1988) relata que um dos princípios básicos da economia da saúde é a adoção de medidas racionalizadoras que propiciem redução de custos, sem que ocorram impactos negativos nos níveis de saúde. Relata ainda que o objetivo dessas medidas racionalizadoras é aumentar a eficiência (produtividade dos recursos) dos serviços, sem que haja prejuízos na eficácia (no alcance das metas planejadas) ou na efetividade (no alcance coletivo das ações médico-sanitárias).

O crescimento do interesse na mensuração dos custos é guiado pela necessidade de informações a respeito da economia na saúde para o planejamento, gerenciamento e mensuração, em adição à avaliação econômica formal²⁸.

Quando os recursos são limitados, é prudente escolher a alternativa que gere o melhor ganho de saúde, dentro dos recursos disponíveis. Medindo recursos em termos econômicos, o objetivo é identificar o custo de oportunidade, ou seja, o valor da melhor alternativa para prover aquele serviço, visto que todo processo de produção passa também, necessariamente, a ser um processo de escolha, já que os recursos utilizados em um determinado processo produtivo não estarão mais disponíveis para serem usados em qualquer outra alternativa de produção^{28, 29}. Este conceito deixa clara a importância de evitar os desperdícios e a má alocação dos recursos.

Tradicionalmente, classificam-se os custos em diretos ou indiretos.

Custos diretos são aqueles associados diretamente com intervenções com o cuidado à saúde – salários, medicamentos, equipamentos, construções. Esses custos dividem-se ainda em custos médicos e não médicos. Custos médicos são aqueles que se relacionam diretamente com o diagnóstico, tratamento e reabilitação. Incluem-se aí, portanto, exames, medicamentos, procedimentos médicos e dos demais profissionais da equipe de saúde. Os custos diretos não médicos, por sua vez, incluem os gastos com transporte (do paciente e de acompanhantes, se for o caso), alimentação, lavanderia, deslocamentos, cursos de atualização para as equipes de saúde, etc^{26, 28, 29}.

Os custos indiretos associam-se com a redução da produtividade devido à doença, incapacidade laborativa ou morte. Existem ainda, os custos ditos intangíveis, isto é, custos de difícil mensuração (custos da dor, da ansiedade, do desconforto e do sofrimento resultantes da doença ou do tratamento), que também constituem perdas para a sociedade^{28, 29}.

Onde houver uma alternativa de escolhas, é prudente escolher aquela que gere o melhor ganho de saúde, dentro dos recursos disponíveis. Esta é a justificativa para o estudo de custo-efetividade como parte da avaliação dos cuidados com a saúde²⁹. Minimizar os custos do serviço prestado e o volume desses custos, sempre permite mais a ser feito com os mesmos recursos²⁸.

No presente estudo, fez-se uma revisão bibliográfica a respeito da insuficiência renal crônica (IRC), dos transplantes de órgãos, do transplante renal e, por fim, da economia da saúde. Foram levantados os custos diretos médicos, relacionados a um transplante renal e seu seguimento até um ano após a intervenção, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi dimensionar os custos diretos médicos, relacionados a um transplante renal com doador vivo, sob a perspectiva do SUS/SC.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento de estudo

Trata-se de um estudo exploratório, descritivo, de levantamento de custos, que teve como ponto de partida um transplante renal ‘ideal’ – considerando-se o receptor um paciente jovem, sem comorbidades ou intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas durante o período de um ano após o transplante, e que tenha recebido o órgão de um doador vivo aparentado, com compatibilidade HLA.

3.2. Procedimentos

No presente estudo, fez-se uma revisão bibliográfica a respeito da insuficiência renal crônica (IRC), de transplantes de órgãos, do transplante renal e, por fim, da economia da saúde. Foram levantados os custos diretos médicos, relacionados a um transplante renal e seu seguimento até um ano após a intervenção, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Foram colhidos os custos médicos diretos relacionados a um transplante renal, com base em informações institucionais. Os valores, em reais (R\$), foram obtidos através de tabela do sistema de informação ambulatorial - SIA/SUS, de abril de 2006¹. Enquanto que os dados referentes à rotina clínica mediante um transplante renal (exames solicitados, tempo de permanência em hospital, frequência de consultas ao nefrologista e imunossupressão) foram conseguidos por meio do protocolo nacional do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), protocolo este (ANEXO 1) que norteia o processo de transplante renal, utilizado pelo Hospital Governador Celso Ramos - HGCR.

Quanto ao protocolo supracitado, o presente estudo analisou os dados, abaixo relacionados, referentes ao doador e ao receptor, e o seu acompanhamento ambulatorial até um ano após o procedimento:

3.2.1. Preparação do receptor

O primeiro passo é a história clínica e o exame físico cuidadosos.

Todo receptor requer uma avaliação através de exames laboratoriais, imunológicos, radiológicos e cardiográficos.

- Rotina de exames laboratoriais realizados no pré-transplante e no seguimento pós-transplante: hemograma completo; uréia; creatinina; sódio; potássio; cálcio; fosfato; fosfatase alcalina; bilirrubina total e frações; TGO; TGP; glicemia; ácido úrico; gama-GT; LDH; TAP; KPTT; proteínas totais; albumina; gama-globulina; colesterol; triglicerídeos; protoparasitológico. Modelo sorológico, incluindo doença de Chagas, sífilis (VDRL), toxoplasmose, citomegalovírus (CMV); antígenos das hepatites B e C (HBsAg, anti-HBs, anti-Hbc, anti-Hbe, anti-HCV) e anti-HIV. Parcial de urina e urocultura ^{10, 11}.

Esses mesmos exames são solicitados nas consultas de acompanhamento ambulatorial durante o pós-transplante, com exceção do modelo sorológico, que não tem necessidade de ser feito novamente, dos exames de parcial de urina e urocultura, que são realizados aproximadamente uma vez a cada dois meses e do exame protoparasitológico que é realizado aproximadamente uma vez a cada quatro meses. Inclui-se na lista de exames a serem realizados durante o pós-transplante, a dosagem sérica de ciclosporina, quase que diária durante a internação, e, pelo menos a cada duas consultas, para que se ajuste a posologia terapêutica ideal para o paciente.

- Exames imunológicos: referem-se à compatibilidade entre o doador e o receptor, possibilitando a realização do transplante.

Além da compatibilidade ABO, é feita a prova cruzada (*cross-match*) HLA e a tipagem HLA. É escolhido aquele doador que, gozando de boa saúde, apresente a melhor compatibilidade imunológica.

- Outros exames: raios-x de tórax, eletroencefalograma (EEG), ecocardiograma (ECO), ultra-sonografia (USG) de abdomen e uretrocistografia miccional (UCM).

3.2.2. Preparação do doador vivo

Após a seleção do doador mais compatível, de acordo com a tipagem ABO e a tipagem HLA, este é submetido à bateria de exames descrita para o receptor, devendo acrescentar apenas a depuração de creatinina.

O doador deve submeter-se ainda à urografia excretora e à arteriografia renal seletiva bilateral para a avaliação anatômica de seu trato urinário.

Na véspera da intervenção cirúrgica, repete-se a prova cruzada HLA.

3.2.3. Cuidados intra-hospitalares dispensados ao doador e ao receptor

Tanto o doador quanto o receptor são internados em unidade de internação de cuidados não-intensivos, um dia antes da cirurgia para a realização dos exames laboratoriais e imunológicos novamente, além de novos exames ECG e raios-x de tórax. Ao mesmo tempo, na véspera da cirurgia, inicia-se a medicação imunossupressora para o receptor.

Após a cirurgia de nefroureterectomia unilateral para transplante no doador e o implante do órgão no receptor, este vai, geralmente, para uma unidade de cuidados semi-intensivos, onde costuma permanecer por aproximadamente três dias para o melhor controle de uma possível instabilidade hemodinâmica. Após esta etapa, permanece por aproximadamente seis dias em unidade de cuidados não-intensivos. Enquanto que a permanência hospitalar do doador costuma ser de aproximadamente três dias.

Durante a internação, o paciente terá rigoroso controle da sua pressão arterial, do volume hídrico administrado e da diurese, de forma que se identifique qualquer instabilidade hemodinâmica. Neste período, alguns pacientes podem necessitar de medicação anti-hipertensiva.

3.2.4. Manuseio do paciente no pós-transplante precoce

- Avaliação laboratorial: hemograma, eletrólitos, uréia, creatinina e glicose são realizados no final da cirurgia e diariamente durante a primeira semana.

Estudo urodinâmico, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, gama-GT e gama-globulina são realizados uma vez durante a primeira semana após a intervenção cirúrgica.

Dosagem de ciclosporina sérica (imediatamente antes da dose seguinte), para que se possa ajustar a posologia para o tratamento do paciente, de forma que a CsA exerça seu efeito terapêutico, com o mínimo de efeitos indesejados.

Além desses exames, é realizado também o doppler de artérias renais, durante o pós-transplante precoce.

Após a alta hospitalar, o paciente tem acompanhamento ambulatorial, com consultas e exames laboratoriais semanais no primeiro mês (quatro consultas), quinzenais nos próximos dois meses (quatro consultas) e mensais nos próximos três meses (três consultas). O que resulta em 11 consultas até o final do primeiro semestre. A partir de então, o controle vai se espaçando, conforme as condições clínicas e laboratoriais do paciente. Para a análise dos

custos, foram consideradas consultas mensais até o 12º mês, obtém-se um total de 17 consultas ao nefrologista até o final do primeiro ano.

3.2.5. Imunossupressão

A opção de terapia imunossupressora analisada neste estudo foi a associação de micofenolato mofetil (MMF) 500mg - 2g/dia e ciclosporina (CsA) 8mg/kg/dia, iniciados na véspera da cirurgia; com acréscimo da prednisona (PDN) 1mg/kg/dia, a partir do quinto dia de pós-operatório.

Conforme já citado neste estudo, a dose de MMF permanece constante durante o primeiro ano, enquanto que as dosagens de CsA e de PDN são minimizadas de acordo com a dosagem sérica de CsA do receptor, e as doses de PDN costumam ser minimizadas conforme as condições clínicas e laboratoriais do paciente.

Além dos custos levantados neste estudo, pode haver custos adicionais, de difícil mensuração, já que variam de caso para caso, como por exemplo, exames complementares podem se fazer necessários, além dos exigidos pelo protocolo de transplante renal (exames de imagem, biópsia renal). Também pode haver custos com outros medicamentos, necessários em alguns casos, para o melhor controle da pressão arterial ou das taxas de colesterol.

4. RESULTADOS

Verificou-se que os custos, para o SUS, com a realização de exames imunológicos e laboratoriais, durante o processo de transplante para o doador e para o receptor, e até o final do primeiro ano de acompanhamento ambulatorial do receptor, foram de R\$ 4.444,68 conforme se apresenta na **tabela 1**.

Tabela 1 - Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano

Exame	Custo unitário (R\$)	Quantidade		Total	Custo total (R\$)
		Doador	Receptor		
Tipagem ABO	2,73	2	2	4	10,92
Tipagem HLA*	350,00	2	2	4	1400,00
Prova cruzada HLA	300	1	1	2	600
Modelo sorológico	75	1	1	2	150
Hemograma completo	4,11	2	27	29	119,19
Uréia	1,85	2	27	29	53,65
Creatinina	1,85	2	27	29	53,65
Depuração de creatinina	3,51	1	0	1	3,51
Sódio	1,85	2	27	29	53,65
Potássio	1,85	2	27	29	53,65
Cálcio	1,85	2	27	29	53,65
Fósforo	1,85	2	27	29	53,65
Fosfatase alcalina	2,01	2	20	22	44,22
Glicemia	1,85	2	27	29	53,65
Colesterol total	3,51	2	20	22	77,22
HDL	3,51	2	20	22	77,22
Triglicerídeos	3,51	2	20	22	77,22
Bilirrubina total e frações	2,01	2	20	22	44,22
TGO	2,01	2	20	22	44,22
TGP	2,01	2	20	22	44,22
Gama-GT	3,51	2	20	22	77,22
Gama-globulina†	5,96	2	20	22	131,12
Ácido úrico	1,85	2	20	22	40,7
TAP	2,73	2	20	22	60,06
KTTP	5,79	2	20	22	127,38
Proteínas totais	1,85	2	20	22	40,7
Albumina	1,85	2	20	22	40,7
Protoparasitológico	1,65	2	4	6	9,9
Parcial de urina	3,7	2	6	8	29,6
Urocultura	4,33	2	6	8	34,64
Dosagem sérica de CsA	52,33	0	15	15	784,95
Total					4.444,68

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

* Tipagem HLA classes I e II, para transplante renal, doador vivo. Valor unitário: fonte : Hemosc/SC.

† Gama-globulina é um item do exame de eletroforese de proteínas. Esse custo refere-se à eletroforese. Fonte: Laboratório Santa Luzia, Hospital Governador Celso Ramos.

Os custos com a nefroureterectomia unilateral para o transplante foram de R\$ 2.123,60.

O total de consultas ao nefrologista durante o acompanhamento ambulatorial foi de 17. Visto que o custo de cada consulta, para o SUS, é de R\$ 7,55, tem-se um valor total de custos com consulta, de R\$ 128,35.

Os outros exames realizados, além dos imunológicos e laboratoriais, somaram R\$ 557,65 para o SUS, conforme a **tabela 2**.

Tabela 2 – Custos, para o SUS, dos exames laboratoriais e imunológicos realizados no processo de transplante renal – doador vivo, e em seu seguimento até um ano

Exame	Custo unitário (R\$)	Quantidade		Total	Custo total (R\$)
		Doador	Receptor		
Raios-X de tórax	9,5	2	2	4	38
ECG*	3,2	2	2	4	12,8
ECO†	12	1	1	2	24
USG abdome total	21,53	1	1	2	43,06
UCM‡	52,11	0	1	1	52,11
Estudo urodinâmico	131,88	0	1	1	131,88
Urografia excretora	53,69	1	0	1	53,69
Arteriografia renal	84,11	1	0	1	84,11
Doppler artérias renais	118	0	1	1	118
Total					557,65

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

*ECG: eletrocardiograma

†ECO: ecocardiograma

‡UMC: uretrocistografia miccional

Considerando a internação do receptor um dia antes do transplante em unidade que demande cuidado não-intensivo, sua permanência por três dias em unidade semi-intensiva (para melhor acompanhamento após o transplante) e outros seis dias de internação em unidade não-intensiva. Dessa forma, somam-se, para o receptor, três diárias em unidade semi-intensiva e sete diárias em unidade não-intensiva. Enquanto que o doador é internado juntamente com o receptor e tem permanência hospitalar total de, aproximadamente, três dias, em unidade que demande cuidados não-intensivos. Na **tabela 3**, observa-se o número total de diárias e seus respectivos custos para o SUS.

Tabela 3 – Custos com as diárias em hospital, durante o transplante renal – doador vivo

Diárias em hospital	Custo unitário (R\$)	Quantidade Doador	Receptor	Total	Custo total (R\$)
Cuidados semi-intensivos	15,9	0	3	3	47,7
Cuidados não-intensivos	14,85	3	7	10	140,85
Total					188,55

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

Com a medicação imunossupressora, que deverá ser usada pelo paciente para o resto da vida, com dosagens gradativamente menores, obteve-se um custo total aproximado de R\$ 11.456,50, até o final do primeiro ano após o transplante, conforme sumariza a **tabela 4**.

Tabela 4 – Custos, para o SUS, com a medicação imunossupressora utilizada até o período de um ano do transplante renal – doador vivo

Imunossupressor	Apresentação	Custo unitário (R\$)	Quantidade total em 1 ano	Custo total (R\$)
MMF*	compr. 500mg	4,58	1.464,00	6705,12
CSA†	sol. oral 100mg de CsA/ml - frasco 50ml	168,26	27,9	4694,45
PDN‡	compr. 5mg	0,02	2846,51	56,93
Total				11456,5

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

*Micofenolato mofetil

†Ciclosporina

‡Prednisona: custo unitário obtido através da farmácia do Hospital Universitário – HU, segundo a tabela SIA/SUS – abril/2006.

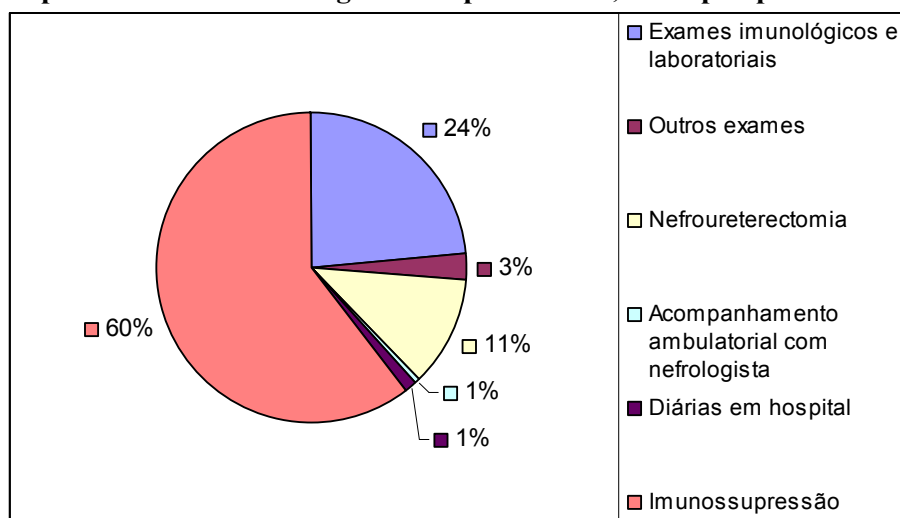
A **tabela 5** sumariza os custos para o SUS, de um transplante renal e do seu seguimento até o final do primeiro ano da cirurgia, em que se atingiu um valor total de R\$ 18.899,33. Porém, neste valor, não está incluído o custo da cirurgia do implante do órgão no receptor (informação esta que não consta na tabela SIA/SUS – abril/2006). Esses dados são apresentados também, em forma de porcentagem, no **gráfico 1**.

Tabela 5 - Custos diretos médicos, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS

CUSTOS DO TRANSPLANTE RENAL ATÉ O FINAL DO PRIMEIRO ANO:	Valor em R\$:
Exames imunológicos e laboratoriais	4444,68
Outros exames	557,65
Nefroureterectomia unilateral	2123,60
Acompanhamento ambulatorial com nefrologista	128,35
Diárias em hospital	188,55
Imunossupressão	11456,5
Total	18.899,33

Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

Gráfico 1: Custos diretos médicos, em porcentagem, envolvidos no processo de um transplante renal e de seu seguimento por um ano, sob a perspectiva do SUS



Fonte: SIA/SUS – abril/2006.

5. DISCUSSÃO

As grandes conquistas alcançadas ao longo de meio século de transplante renal no Brasil, tornaram a experiência deste transplante segura e confiável. A técnica cirúrgica é padronizada e consagrada em todo o mundo, e os riscos de rejeição aguda foram reduzidos devido à disponibilidade de novos medicamentos imunossuppressores altamente eficientes^{3,6}.

Com os dados levantados neste estudo, foram analisados os custos diretos médicos envolvidos em um processo de transplante renal e no seguimento ambulatorial deste paciente durante um ano após a intervenção, obteve-se um custo total aproximado de R\$ 18.899,33. Sendo que 60% desse total foram custos com a medicação imunossupressora, 24%, com exames laboratoriais e imunológicos, 3% com outros exames, 1% com diárias em hospital, 11% com o procedimento cirúrgico propriamente dito e 1%, com consultas ao nefrologista, durante o acompanhamento ambulatorial até um ano após.

Muito provavelmente este valor é maior, devido à não inclusão nos cálculos (por falta de dados) do custo da cirurgia de implante do rim no receptor.

O valor total encontrado neste trabalho difere bastante daquele apresentado em tabela SIA/SUS – 2002¹ – que cita “transplante renal receptor (doador vivo): R\$ 14.828,17”, e que, presumidamente, não inclui aí os custos com imunossupressão e o acompanhamento pós-transplante.

O presente trabalho analisou o custo do transplante e o seu seguimento no primeiro ano, porém Hariharan S., et al⁷, em seu estudo, mostrou que a melhora do custo-efetividade a favor do transplante se amplia à medida que se estende o período de análise, pois, enquanto o custo basal mesmo quando bem sucedido é elevado, passa a ser mínimo a partir do segundo ano. Presumidamente, pelo fato de que as doses da medicação imunossupressora, cujos custos representam porcentagem significativa dentro do valor total, são diminuídas com o passar do tempo.

Pelo fato de este ser um estudo de levantamento de custos, e por esses valores serem alterados com certa frequência, foi encontrada dificuldade acrescida devido à escassez de parâmetros para comparação. Porém, Netten²⁸, no seu estudo, afirma a existência de um crescente interesse na mensuração dos custos. Este é guiado pela necessidade de informações a respeito da economia na saúde para o planejamento, gerenciamento e mensuração, em adição à avaliação econômica formal.

Neste trabalho, foram levantados apenas os custos diretos médicos relacionados a esta modalidade terapêutica. Quando se trata de saúde, se uma tecnologia ou procedimento proporciona um menor nível de doença, as suas conseqüências manifestam-se tanto em termos de redução de custos com cuidados de saúde, benefício direto, quanto em relação ao valor do tempo livre de doença, que se pode transformar em aumento da capacidade produtiva, benefício indireto, além de diminuir os custos imensuráveis (custos da dor, da ansiedade, do desconforto e do sofrimento) ^{28,29}.

6. CONCLUSÃO

Com os dados levantados neste estudo, foram analisados os custos diretos médicos envolvidos em um processo de transplante renal e no seguimento ambulatorial deste paciente durante um ano após a intervenção, obteve-se um custo total aproximado de R\$ 18.899,33. Sendo que 60% desse total foram custos com a medicação imunossupressora, 24%, com exames laboratoriais e imunológicos, 3% com outros exames, 1% com diárias em hospital, 11% com o procedimento cirúrgico propriamente dito e 1%, com consultas ao nefrologista, durante o acompanhamento ambulatorial até um ano após.

Este estudo teve um caráter exploratório, sem um padrão ou uma alternativa para comparação entre opções, e como tal não pode ser caracterizado como um estudo de avaliação econômica tal como descrito na literatura. Por outro lado, permitiu uma primeira abordagem de dimensionamento de custos relacionada a uma nova tecnologia (transplante renal). São necessários estudos complementares e de maior complexidade para que possamos estabelecer indicadores de custo-efetividade e de custo-utilidade tanto sob a perspectiva do SUS quanto sob a perspectiva mais ampla, da sociedade para o apoio a decisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.saude.gov.br>
2. Prado FC, Ramos J, Valle JR. Atualização Terapêutica 2005: manual prático de diagnóstico e tratamento. 22 ed. – São Paulo: Artes Médicas, 2005; 12: 915-921.
3. <http://www.sbn.org.br>
4. <http://www.datasus.gov.br>
5. Robert W, Schrier MD. Manual of Nephrology – 4th ed. – 11: 161 – 172.
6. <http://www.abto.org.br>
7. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. The New England Journal of Medicine 2000; 342(9):605-612.
8. Milford EL. Organ transplantation - Barriers, outcomes, and involving policies. Jama 1998; 280(13):1184-1185.
9. Aranzabal J, Pérdigo L, Mijares J, Villar F. Renal transplantation costs: an economic analysis and comparison with dialysis costs. Transplantation Proceedings 1991; 23(5):2574.
10. Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM. Nefrologia – São Paulo: Sarvier, 1995. 19: 227 – 239.
11. Pereira WA. Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos, 2 ed. - Rio de Janeiro: Medsi, 2000. 10: 177 - 199.
12. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. RBT 2000 out/dez; vol VI (4): 5 - 54.
13. Mandal AK, Kalligonis NA, Ratner LE. Expanded criteria donors: attempts to increase the renal transplant donor pool. Adv Ren Repl Ther 2000 Apr; 7 (2): 117 – 130.
14. Balupuri S, Buckley P, Snowden C, Sen MMB, Griffiths P, Hannon M, et al. The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single center 10 year experience. Transplantation 2000 march 15; 69(5): 842-846.
15. Gore SM, Taylor RMR, Wallmork J. Availability of transplantable organs from brain stem dead donors in intensive care units. BMJ 1991 jan 19; 302: 149 – 153.
16. Resolução CFM Nº 1480 de 08 de agosto de 1997. Estabelece critérios diagnósticos de morte encefálica: Conselho Federal de Medicina; 1997.
17. Garcia VD, Abrahão MRC, Hoefelmann N. Procura de órgãos. In: Neumann J, Filho MA, Garcia VD, editors. Transplante de órgãos e tecidos. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 91-102.

18. Pauli C. Conhecendo o funcionamento do Sistema Nacional de Transplantes. Informativo Científico Celso Ramos 2003:8.
19. Noronha IL, Schor N, Coelho SN, Jorgetti V, Romão JE, Zatz R, et al. Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12: 2234-2243.
20. Gore SM, Taylor RMR, Wallmork J. Availability of transplantable organs from brain stem dead donors in intensive care units. *BMJ* 1991 jan 19; 302: 149 – 153.
21. Klintmalm GBG, Hudberg BS, Starlz TE. The organ transplanted patient – immunological concepts and immunosuppression. In: Makowka, L. The handbook of transplantation management. RG Landes, Austin, 72-108. 1991
22. Bertocchi APF, Silva AP, Câmara NOS. Perspectivas em transplante renal: novas terapias a caminho. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – EPM, 2005.
23. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplant* 15; 75(7):1034-1039, 2003.
24. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, Allison AC. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 33(2): 161-73, 1991.
25. Soifer BE, Gelb AW. The multiple organ donors: identification and management. *Ann Intern Med* 1989 may 15; 110: 814 – 823.
26. Piola, SF; Vianna, SM. Economia da Saúde: conceito e contribuição para a gestão da saúde. Brasília: IPEA, 1995.
27. Kernick, D. An introduction to health economics: getting health economics into practice. Radcliffe Medical Press, Abington, UK, 2002
28. Netten A, Dennet J, Knight J. The unit costs of health and social care report. PSSRU, University of Kent, Canterbury, 1998.
29. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1997.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXO 1

Diretrizes para condutas médicas Projeto Diretrizes Conselho Federal de Medicina Associação Médica Brasileira

Título: Diretrizes em TRANSPLANTE RENAL

Data final da elaboração: agosto de 2001
novembro de 2001
abril 2002

Nome das Sociedades:

Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)
Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO)

Autoria:

Dra. Irene L. Noronha (Coordenadora)
Dr. Agenor Spallini Ferraz
Dr. Álvaro Pacheco Silva Filho
Dr. David Saitovich
Dra. Deise de Boni Monteiro de Carvalho
Dr. Flávio Jota de Paula
Dr. Henry Campos
Dr. Luiz Estevam Ianhez

Colaboração:

Dr. João Carlos Campagnari (Urologia)
Dr. Ronaldo Esmeraldo (Urologia)
Dr. Luis Fernando Aranha Camargo (Moléstias Infecciosas)
Dr. Nikolas Panajotopoulos (Imunologia)

ÍNDICE

I. TRANSPLANTE RENAL: indicações e contra-indicações

I.1. INDICAÇÕES de TRANSPLANTE RENAL

I.2. CONTRA-INDICAÇÕES para o TRANSPLANTE RENAL

II. DOADOR PARA TRANSPLANTE RENAL

II.1. DOADOR VIVO

II.2. DOADOR CADÁVER

II.2.a. Diagnóstico de morte encefálica

II.2.b. Avaliação clínica e manutenção do doador cadáver

II.2.c. Critérios para seleção do doador cadáver para transplante renal

III. ESTUDO DO RECEPTOR

III.1. Receptor para Transplante renal com doador vivo

III.2. Receptor para Transplante renal com doador cadáver

IV. MANUSEIO DO DOADOR E DO RECEPTOR NO ATO CIRÚRGICO

IV.1. NO ATO CIRÚRGICO

IV.2. NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

V. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PÓS-TRANSPLANTE

V.1. Complicações vasculares

V.1.1. Trombose de artéria renal

V.1.2. Trombose de veia renal

V.1.3. Linfocele

V.2. COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS

V.2.1. Fístula urinária

V.2.2. Obstrução urinária

V.3. OUTROS

V.3.1. Hematoma de loja renal

V.3.2. Ruptura renal

V.3.3. Ruptura de anastomose arterial

VI. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS PRECOSES DO TRANSPLANTE RENAL

VI.1. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (IRA)

VI.2. REJEIÇÃO AGUDA

VI.4. Infecção por Citomegalovírus

VII. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS TARDIAS (NÃO-INFECCIOSAS) DO TRANSPLANTE RENAL

VII.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

VII.2. DOENÇA CARDIOVASCULAR

VII.3. DISLIPIDEMIA

VII.4. CATARATA

VII.5. DISTÚRBIO DO CRESCIMENTO

VII.6. OBESIDADE

VII.7. DIABETES MELLITUS

VII.8. POLIGLOBULIA

VII.9. TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

VII.10. DEPRESSÃO MEDULAR

VII.11. HIPERPARATIREOIDISMO PÓS-TRANSPLANTE

VII.12. NECROSE ASSÉPTICA E OSTEOPOROSE

VII.13. NEOPLASIA MALIGNA

VII.14. COMPLICAÇÕES DIGESTIVAS PÓS-TRANSPLANTE RENAL

VII. 14. a. Pancreatite

VII. 14. b. Complicações gastro-intestinais

VII. 14. c. Hepatopatia

VII.15. RECIDIVA DA DOENÇA PRIMÁRIA

VIII. REJEIÇÃO CRÔNICA EM TRANSPLANTE RENAL (Nefropatia Crônica do Transplante)

VIII.1. Quadro clínico, definição e impacto

VIII.2. Diagnóstico

VIII.3. Tratamento

IX. MEDICAÇÃO IMUNOSSUPRESSORA

IX.1. Drogas imunossupressoras

I. DIRETRIZ EM TRANSPLANTE RENAL: indicações e contra-indicações

I. 1. INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE RENAL

Recomendação:

1) O transplante renal está indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica (pré-emptivo)

(nível de evidência: B)

Comentários

O transplante renal é uma importante opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico. Ele está indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica (pré-emptivo), considerando-se clearance de creatinina $<20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ superfície corporal. O transplante renal pré-emptivo pode ser oferecido para todos os candidatos a transplante renal, mas particularmente para pacientes diabéticos (para reduzir a incidência de complicações vasculares, cardíacas, oculares e neurológicas próprias do diabetes) e em crianças com idade inferior a 10 anos (para se evitar prejuízo no crescimento, osteodistrofia renal e, principalmente, pelas dificuldades dialíticas) (Wolfe et al. 1999; Fitzwater et al. 1991; Berthoux et al 1996)

I. 2. CONTRA-INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE RENAL

Recomendações:

1) Poucas são as contra-indicações para transplante renal. O critérios absolutos incluem as seguintes situações:

- a) Pacientes portadores de sorologia positiva para HIV.**
- b) Pacientes portadores de neoplasias malignas (ou já tratados, com menos de 2 anos de seguimento).**
- c) Pacientes portadores de doença pulmonar crônica avançada.**
- d) Pacientes portadores de doença cardíaca grave sem indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista.**
- e) Pacientes portadores de vasculopatia periférica grave, com sinais clínicos evidentes de insuficiência vascular periférica ou com estudo de doppler mostrando lesões graves em artérias ilíacas.**
- f) Pacientes portadores de cirrose hepática.**

(nível de evidência: B)

2. Como critérios relativos de contra-indicação para transplante renal são consideradas as seguintes situações:

- a) Pacientes portadores de oxalose primária**
- b) Pacientes com idade maior que 60 anos com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados.**
- c) Pacientes portadores de diabetes mellitus com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados ou doppler de artérias ilíacas demonstrando arteriopatia moderada.**
- d) Pacientes portadores de doença neuro-psiquiátrica.**
- e) Pacientes portadores de anomalias urológicas e/ou disfunção vesical severa. Poderão ser aceitos após estudo clínico e cirúrgico do caso.**
- f) Crianças com peso inferior a 15 Kg. Poderão ser aceitas após estudo clínico e cirúrgico do caso.**
- g) Obesidade mórbida.**

h) Ausência de suporte familiar ou pessoal para aderência ao tratamento, pelas condições sociais, de vida e de moradia
(*nível de evidência: B*)

3. As seguintes situações são consideradas critérios de exclusão temporária:

a) Pacientes portadores de infecção em atividade ou com tratamento incompleto.

b) Transfusão sanguínea recente (< 15 dias).

c) Perda de enxerto por causa imunológica.

d) Úlcera gastroduodenal em atividade.

e) Pacientes portadores de glomerulonefrites ou vasculites em atividade.

(*nível de evidência: C*)

Comentários

Nos dias de hoje, poucas são as contra-indicações para transplante renal. A idade do paciente não constitui mais contra-indicação, como ocorria até alguns anos atrás, pois já foram realizados transplantes em recém-nascidos, inclusive em prematuros, o que também ocorre em pacientes selecionados com idade superior a 70 anos.

O uso de drogas imunossupressoras em pacientes HIV positivo pode agravar o curso da AIDS (Rubin et al. 1988).

A contra-indicação de transplante renal em pacientes portadores de neoplasia maligna baseia-se no risco aumentado de metástases potencialmente induzido pela imunossupressão (Penn 1993). O transplante só será considerado se não houver nenhuma evidência de persistência do câncer. (*nível de evidência: B*).

O tempo de espera recomendado entre o tratamento do tumor e o transplante dependerá do tipo de câncer. Neoplasia renal não constitui uma contra-indicação absoluta para o transplante. A conduta, nestes casos, deve ser tratar o tumor e aguardar dois anos. Se não houver recidiva, pode-se transplantar sem maiores riscos.

Oxalose primária é uma doença metabólica que sempre recidiva no enxerto, mas não é mais considerada uma contra-indicação para o transplante renal uma vez que existem esquemas terapêuticos profiláticos ou mesmo a associação com transplante hepático com bons resultados. Medidas terapêuticas que previnem a deposição de oxalato incluem: diálise pré-operatória para depletar o pool de oxalato, após o transplante forçar diurese, administrar piridoxina (que diminui o oxalato por aumentar a conversão de glioxilato para glicina) (Scheinman et al 1991). No entanto, a terapêutica de escolha é o transplante duplo fígado-rim pois correlaciona-se com melhores resultados em termos de sobrevida do enxerto, segundo estudo de meta-análise (Jamieson 1998).

Pacientes com infecção aguda devem ser excluídos do transplante até recuperação completa do quadro, pelos riscos causadas pela imunossupressão. Do mesmo modo, tuberculose em atividade deve ser eficientemente tratada e recomenda-se profilaxia com isoniazida nos primeiros 6 meses pós-transplante.

Pacientes com doença renal aguda ou em atividade, como a glomerulonefrite rapidamente progressiva, nefropatia lúpica, vasculites, ou portadores de glomeruloesclerose focal de evolução rápida, devem ser transplantados numa fase de inatividade da doença, devido à possível recidiva da doença no enxerto.

II. DIRETRIZ SOBRE DOADOR PARA TRANSPLANTE RENAL

O doador para transplante renal pode ser vivo relacionado (parente), vivo não-relacionado (não parente) ou doador cadáver.

II. 1. DOADOR VIVO

Recomendações:

1) O transplante renal com doador vivo relacionado é recomendado sempre que possível, uma vez que os resultados são melhores com este tipo de doador.

(nível de evidência: B)

2) O transplante renal com doador vivo não-relacionado pode estar justificado se o doador é o cônjuge, e em algumas situações em casos de amizade próxima(emocionalmente relacionados) desde que sejam asseguradas as intenções de doação puramente altruístas, e que transações comerciais sejam excluídas.

(nível de evidência: B)

3) A doação é um ato ESPONTÂNEO e qualquer evidência de transação comercial envolvendo a doação de órgãos é inaceitável e passível de punição.

(nível de evidência: B)

4) O doador vivo deve ser adulto, com idade superior a 21 anos (dando-se preferência para doadores acima de 30 anos); em geral a idade máxima não deve ser superior a 70 anos.

(nível de evidência: D)

5) O doador vivo não deve ter qualquer doença renal e deve ter função renal normal, avaliada através da depuração da creatinina, exame de urina, proteinúria de 24 horas.

(nível de evidência: B)

6) Deve existir compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, porém não há necessidade de compatibilidade do sistema Rh.

Sempre que possível é escolhido o doador com melhor compatibilidade HLA. Quando existe mais do que um candidato a doador vivo, deve-se sempre optar pelo mais velho, considerando-se que todos sejam igualmente adequados à doação.

(nível de evidência: B)

7) A prova cruzada (cross-match) entre doador e receptor (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B) deve ser negativa para alo-anticorpos específicos contra o doador.

(nível de evidência: B)

8) Antes do candidato a doador ser considerado doador, deve ser realizada uma cuidadosa investigação clínica, incluindo anamnese, exame físico completo, avaliação imunológica, laboratorial e de imagem conforme lista 1. O doador deve ser normal do ponto de vista clínico e emocional. Somente após a análise de todos os parâmetros, o candidato poderá ser considerado doador para transplante renal. Além disso, pela Lei 10.211 de 23 de março de 2001, a realização de transplantes só poderá ser autorizada após a realização no doador, de todos os testes de triagem para diagnóstico de infecção e infestação exigidos em normas do Ministério da Saúde.

(nível de evidência: B)

9) O doador para transplante renal deve sempre ficar com o melhor rim.

(nível de evidência: B)

Lista 1. Avaliação do candidato a doador vivo para transplante renal

- Tipagem sanguínea ABO;
- Tipagem HLA, classe I (A e B) e classe II (DR);
- Prova cruzada (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B);
- Avaliação clínica (história e exame físico, avaliação da pressão arterial e avaliação psicológica (opcional);
- Avaliação renal inicial: urina I, urocultura+ antibiograma, clearance de creatinina, proteinúria de 24 horas;
- Avaliação laboratorial e sorológica: Hemograma completo, glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio, potássio, fósforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, coagulograma, proteínas totais e frações, colesterol e triglicérides; Sorologia para: Chagas,

toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus, Epstein Baar vírus (EBV), hepatite B, hepatite C e HIV;

- Avaliação cardiológica: Eletrocardiograma, ecocardiograma e avaliação do cardiologista (opcional); Cintilografia miocárdica (em doadores com idade > 50 anos ou com história de tabagismo); MAPA (nos casos de hipertensão arterial de possível etiologia do "avental branco");

- Exames de imagem:
ultrassom de abdome
urografia excretora
arteriografia renal

Comentários

A prática clínica de transplante renal obedece a Lei Federal no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. De acordo com esta lei, a realização de transplantes só poderá ser realizada por estabelecimentos de saúde, público ou privado, e por equipes médico-cirúrgicas previamente autorizados pelo Ministério da Saúde.

Considera-se doador vivo relacionado o parentesco consangüíneo, na linha reta ou colateral, até o quarto grau inclusive. A Lei no 10.211 de 23 de março de 2001 autoriza o transplante entre cônjuges, porém há necessidade de autorização judicial no casos de doadores vivos que não se enquadram nas possibilidades citadas.

A vantagem do doador vivo é a melhor sobrevida do paciente e do enxerto. Além disso, o número de doadores cadavéricos disponíveis é muito menor que o número de pacientes urêmicos em lista de espera para transplante renal. Por estes motivos, transplante renal é realizado preferencialmente com doadores vivos.

O uso do doador cadáver, além das dificuldades na obtenção do órgão, oferece uma sobrevida menor, quer para o enxerto, quer para o paciente.

Com relação ao transplante renal com doador não-relacionado, existe ainda grande controvérsia. Por um lado, este tipo de transplante apresenta uma opção às longas filas de espera para doador cadáver e adicionalmente, os resultados com doador vivo não-relacionado são geralmente melhores que com o doador cadáver e próximos aos resultados com doador parente haplo-idêntico (provavelmente pelo menor tempo de isquemia fria e outros fatores envolvidos com a morte encefálica (Gjertson & Cecka 2000; Binet et al 1997). Neste contexto, existe pouca discussão quando o doador é o cônjuge. Por outro lado, em situações de doadores amigos, considerados emocionalmente relacionados existe maior controvérsia.

A grande preocupação que envolve esta alternativa de uso de doadores é a possibilidade da doação estar embasada em motivos econômico-comerciais, o que é absolutamente inaceitável. Apesar desta prática ocorrer em alguns países (The Living-Non-Related Renal Transplant Study Group 1997), a Sociedade Internacional de Transplantes se opõe radicalmente esta prática. Pela Constituição Brasileira de 1988 (artigo 199, § 4º) o comércio de órgãos e tecidos do corpo humano é expressamente proibido. Neste contexto, qualquer coação para a doação é inaceitável.

O candidato a doador deverá ser submetido a um criterioso exame médico para assegurar sua saúde, de que não há risco de transmitir nenhuma doença e que a cirurgia pode ser realizada com um risco mínimo (o risco de mortalidade é estimado em 0,03% e o de morbidade e, 0,23% (Johnson et al 1997).

O doador vivo deve ser adulto, com idade superior a 21 anos (dando-se preferência para doadores acima de 30 anos); em geral a idade máxima não deve ser superior a 70 anos. Deve existir compatibilidade do grupo sanguíneo ABO; não há necessidade de compatibilidade do sistema Rh. Sempre que possível é escolhido o doador com melhor compatibilidade HLA. Quando existe mais do que um candidato a doador vivo, deve-se sempre optar pelo mais velho, considerando-se que todos sejam igualmente adequados à doação. Quando se optar por doador do grupo "O" e receptor do grupo "A", "B" ou "AB", deve-se estar preparado para a reação hemolítica que costuma ocorrer em torno de 12 dias pós-transplante. Além da severidade deste, a maior particularidade reside no fato de

que este se deve ao fenômeno dos "leucócitos passageiros" presentes no enxerto, oriundos do doador. Logo, as iso-hemaglutininas são produzidas por células B do doador e o sangue a ser transfundido deve ser do tipo "O", ou seja, do doador.

A prova cruzada (*cross-match*) entre doador e receptor (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B) deve ser negativa para alo-anticorpos específicos contra o doador. No caso de prova cruzada positiva contra linfócitos B afastar a possibilidade da presença de anticorpos anti-HLA classe I. Prova cruzada positiva causada exclusivamente por auto-anticorpos não contra-indicam o transplante.

Os critérios de exclusão de um doador vivo para transplante renal incluem: clearance de creatinina rebaixado, proteinúria > 300 mg/dia, calcúlose renal, múltiplos cistos renais, três ou mais artérias renais, incompatibilidade ABO, prova cruzada positiva, hipertensão arterial sem controle, diabetes mellitus, doença cardiovascular, insuficiência pulmonar, sorologia positiva para HIV, HbsAg, hepatite vírus C, outras infecções graves, câncer, viciado em drogas. Parentes de pacientes portadores de doença renal policística só serão considerados candidatos a doador se apresentarem ultrassom renal e tomografia renal normal e que a idade doador seja > 30 anos. Em doadores parentes de pacientes diabéticos, sugere-se a realização de um teste de tolerância à glicose e hemoglobina glicosilada. A microhematúria, não é mais considerada contra-indicação para a doação (Kasiske et al. 1995).

Atualmente a arteriografia e a urografia excretora podem ser substituídas pela angiorressonância com gadolínio com retardo, que oferece uma imagem comparável à arteriografia, sem os inconvenientes desta e com um custo 60% menor.

II. 2. DOADOR CADÁVER

Recomendação:

- 1) Pacientes em coma irreversível, com ausência da função cerebral apesar da manutenção da respiração (através de sistemas de suporte respiratório) e dos batimentos cardíacos devem ser considerados com potenciais doadores, devendo ser feito o contato com equipes de procura de órgãos e abordagem de familiares. (nível de evidência: C)**
- 2) O paciente em coma profundo só será considerado potencial doador cadáver quando constatado o quadro de morte encefálica, segundo parâmetros definidos pelo Conselho Federal de Medicina (Resolução CFM nº 1.480/97) (nível de evidência: B)**
- 3) Contra-indicação absoluta para a doação inclui o risco de transmissão de doenças infecciosas e câncer (nível de evidência: D)**

Comentários

A retirada de órgãos de doadores cadáver deve obedecer às normas da lei vigente. Os transplantes com doador cadáver no país devem obedecer o Decreto Federal nº 2.268, de 30 de junho de 1997 que regulamenta a Lei Federal 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Através deste decreto foram criados o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) centralizado no Ministério da Saúde em Brasília, e as Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs), nos Estados e em regiões dos Estados, para desenvolver o processo de captação e distribuição de órgãos, tecidos e partes retiradas do corpo humano com finalidades terapêuticas.

A Medida Provisória no 1.896-13, de 24 de setembro de 1999, acresce parágrafo ao art. 4º da Lei no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. A partir desta medida provisória, a doação deixa de ser presumida. Na ausência de manifestação de vontade do potencial doador, o pai, a mãe, o filho ou o cônjuge poderá manifestar-se contrariamente à doação, o que será obrigatoriamente acatado pelas equipes de

transplante e remoção. Estes atos da Medida Provisória foram convalidados na Lei 10.211 de 23 de março de 2001.

II. 2. a. DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

Recomendação:

O diagnóstico de morte encefálica inclui os seguintes parâmetros:

- 1) Coma profundo, ausência de respiração espontânea (dependência de ventilação mecânica), devendo ser excluídos casos de hipotermia primária causada por drogas e alterações metabólicas que possam estar relacionadas ao coma.**
 - 2) Apnéia: ausência de movimentos respiratórios após desconexão do ventilador por 10 minutos, para elevar a concentração de PCO_2 acima de 50 mmHg. O teste é precedido por medidas destinadas a evitar a desoxigenação do sangue.**
 - 3) Ausência de reflexos do tronco cerebral (pupilar, corneano, cílio-espinhal, vestibulo-ocular, óculo-cefálico, estimulação brônquica)**
 - 4) Exame complementar que demonstre: ausência de atividade circulatória cerebral** (angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, monitorização da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, single photon emission computed tomography - SPECT); **ausência de atividade elétrica** (eletroencefalograma); **ausência de atividade metabólica** (positron emission tomography - PET ou extração cerebral de oxigênio).
- (nível de evidência: B)**

Comentários

Na legislação brasileira de transplante os critérios diagnósticos de morte encefálica foram definidos pelo Conselho Federal de Medicina (Resolução CFM nº 1.480/97), segundo parâmetros internacionalmente estabelecidos.

Os parâmetros clínicos a serem observados para constatação de morte encefálica são: coma aperceptivo com ausência de atividade motora supra-espinhal e apnéia. A Resolução no 1.480/97 do CFM segue os preceitos internacionais, exigindo que a causa da morte seja conhecida, que os testes clínicos sejam realizados por dois médicos (que não participem de equipes de remoção ou de transplante) com um intervalo mínimo de 6 horas. Os intervalos mínimos entre as duas avaliações clínicas necessárias para a caracterização da morte encefálica serão definidos por faixa etária: de 7 dias a 2 meses incompletos - 48 horas; b) de 2 meses a 1 ano incompleto - 24 horas; de 1 ano a 2 anos incompletos - 12 horas; acima de 2 anos - 6 horas.

Para a definição do coma, hipotermia e o uso de drogas depressoras do sistema nervoso central devem ser obrigatoriamente excluídos, pois podem mimetizar quadros de morte encefálica. Interessa para o diagnóstico de morte encefálica exclusivamente a arreatividade supraespinhal. Consequentemente, não afasta este diagnóstico a presença de sinais de reatividade infraespinhal (atividade reflexa medular) tais como: reflexos osteotendinosos ("reflexos profundos"), cutâneo-abdominais, cutâneo-plantar em flexão ou extensão, cremastérico superficial ou profundo, ereção peniana reflexa, arrepio, reflexos flexores de retirada dos membros inferiores ou superiores, reflexo tônico cervical. A prova calórica é um método simples e difundido para avaliação da integridade do tronco cerebral. Para a realização da prova calórica, certificar-se de que não há obstrução do canal auditivo por cerumem ou qualquer outra condição que dificulte ou impeça a correta realização do exame. Usa-se 50 ml de líquido (soro fisiológico, água, etc) próximo de 0 grau Celsius em cada ouvido. Mantém-se a cabeça elevada em 30 graus durante a prova. Constatar a ausência de movimentos oculares.

De forma semelhante, o teste da apnéia verifica-se a integridade da região ponto-bulbar. O paciente em coma necessita de alto estímulo (PCO_2 de 55mmHg) para desencadear a respiração pelo bulbo. Neste teste, observa-se o aparecimento de movimentos respiratórios ou de pCO_2 atingindo 55mmHg por até 10 minutos. O paciente é hiperoxigenado: usa-se O_2 a 100% por 10 minutos para fazer com que a pO_2 se eleve acima de 100mmHg, em mecanismo compensatório para observar o comportamento da pCO_2 na prova de apnéia. O que se procura com a apnéia oxigenada é ir ao limite de uma função biológica primária da respiração, numa área encefálica bulbar, para se determinar se há função encefálica residual. A prova da apnéia é realizada de acordo com o seguinte protocolo:

- 1 - Ventilar o paciente com O_2 de 100% por 10 minutos.
- 2 - Desconectar o ventilador.
- 3 - Instalar cateter traqueal de oxigênio com fluxo de 6 litros por minuto.
- 4 - Observar se aparecem movimentos respiratórios por 10 minutos ou até quando o pCO_2 atingir 55 mmHg.

A resolução é extremamente clara definindo os exames complementares a serem observados para constatação de morte encefálica deverão demonstrar de forma inequívoca a ausência de atividade circulatória cerebral (angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, monitorização da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, single photon emission computed tomography - SPECT), da atividade elétrica (eletroencefalograma) ou da atividade metabólica (positron emission tomography - PET ou extração cerebral de oxigênio).

Em pacientes com dois anos ou mais de idade, para o diagnóstico de morte encefálica, é necessário 1 destes exames complementares. Para pacientes de 1 ano a 2 anos incompletos: o tipo de exame é facultativo. No caso de eletroencefalograma são necessários 2 registros com intervalo mínimo de 12 horas. De 2 meses a 1 ano incompleto: dois eletroencefalogramas com intervalo de 24 horas. De 7 dias a 2 meses de idade (incompletos): dois eletroencefalogramas com intervalo de 48 h.

O Termo de Declaração de Morte Encefálica (vide [arquivo em anexo](#)), devidamente preenchido e assinado, e os exames complementares utilizados para diagnóstico da morte encefálica deverão ser arquivados no próprio prontuário do paciente.

II. 2. b. AVALIAÇÃO CLÍNICA E MANUTENÇÃO DO DOADOR CADÁVER

Recomendações:

1) O manuseio de um potencial doador deve seguir os cuidados básicos dos adotados para pacientes em Unidade de Terapia Intensiva, porém com algumas variações importantes visando o suporte da função renal, cardíaca e/ou pulmonar.

(nível de evidência: C)

2) De forma simplificada, o objetivo do manuseio do doador cadáver é o de manter uma pressão venosa central de 10 cm de H_2O , uma pressão arterial sistêmica de 100 mmHg e diurese de 100 ml/hora.

(nível de evidência: C)

Comentários

O sucesso do transplante depende, em grande parte, da qualidade do órgão transplantado, que por sua vez depende da idade, da história médica pregressa e dos cuidados de terapia intensiva no momento da constatação da morte encefálica. Por este motivo, é fundamental uma adequada manutenção do doador, mantendo-se o paciente com oxigenação adequada, controle da pressão arterial, correção de distúrbios hidro-eletrolíticos e de ácido-base, manutenção de boa diurese (100 ml/hora). A creatinina sérica não necessariamente deve encontrar-se dentro dos limites da normalidade.

A morte encefálica caracteriza-se por bradicardia e hipotensão. A hipotensão é resultado de uma insuficiência cardíaca combinada com hipovolemia. A hipovolemia também pode ser consequência de diabetes insipidus. A hipotensão pode levar a hipoperfusão e isquemia de vários órgãos. A prevenção de hipotensão deve ser feita de maneira agressiva, com reposição de volume com cristalóides, visando manter uma pressão venosa de 10 cm de H₂O. O objetivo deve ser o de manter a pressão sistêmica por volta de 100 mmHg. Se isto não puder ser alcançado com reposição de líquidos, drogas vasoativas devem ser prescritas. A hipotermia também deve ser evitada, utilizando-se fluidos aquecidos. Na presença de diabetes insípido, o melhor tratamento é a utilização de vasopressina ou análogos.

O objetivo da ventilação mecânica é o de manter os valores dos gases sanguíneos na faixa de normalidade. Para retardar o desenvolvimento de atelectasias, é recomendável uma pressão respiratória final positiva de 5 cm de H₂O.

Há necessidade de uma avaliação clínica e dos antecedentes do possível doador cadáver, especialmente nos seguintes aspectos: idade, história de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardiovascular, neoplásica ou infecciosa, incluindo sorologia para HIV, hepatite B e C, perfil sorológico para citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e vírus Epstein-Baar. A positividade para doença de Chagas não é uma contra indicação absoluta.

II. 2. c. CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DO DOADOR CADÁVER PARA TRANSPLANTE RENAL

1. Idade e peso

- **Crianças** com peso inferior a 15 Kg poderão ser utilizados após avaliação clínico-cirúrgica, levando-se em conta a disponibilidade de receptores e de condições técnicas para realização do transplante (Pugliese et al 1999, Lackner et al 1997; Glass et al 1979).

(*nível de evidência: C*)

- Doadores com **idade superior a 65 anos** poderão ser utilizados após avaliação clínica adequada que inclua o conhecimento de patologias prévias associadas, sistêmicas e/ou renais (Cofan et al 1996; Fliser et al 1997). É recomendado que nestas circunstâncias seja realizada biópsia renal de congelação pré-transplante, e que em caso de > 15% de esclerose glomerular, este enxerto não seja usado (Gaber et al. 1995; Karpinski et al 1999).

(*nível de evidência: C*)

2. Patologias prévias

- **Diabetes mellitus (DM):** doadores portadores de DM, que não apresentem insuficiência renal (caracterizada por creatinina superior a 1,5 mg/dl) previamente à condição de morte encefálica, poderão ser utilizados. Neste caso, o tempo de evolução da doença deve ser considerado, juntamente com o exame físico (avaliação vascular periférica, fundo de olho e biópsia renal de congelação) (Orlowski et al 1994; Gomez et al. 1995).

(*nível de evidência: C*)

- **Hipertensão arterial sistêmica (HAS):** doadores com história pregressa de HAS que não apresentem insuficiência renal previamente à condição de morte encefálica, poderão ser utilizados, independente da causa morte ser diretamente relacionada, como AVCI ou AVCH. Neste caso, o tempo de evolução da doença deve ser considerado (não aceitar doador com tempo de duração de hipertensão arterial > 10 anos), juntamente com o exame físico (avaliação vascular periférica, fundo de olho e biópsia renal de congelação). (Ratner et al 1995; Mascaretti et al 1990)

(*nível de evidência: C*)

- **Anormalidades ou lesões anatômicas:** doadores portadores de anormalidades anatômicas renais, vasculares ou urológicas congênitas, ou de lesões renais, vasculares

ou urológicas adquiridas no ato da retirada de órgãos que após análise clínica e cirúrgica não impeçam a sua utilização, poderão ser utilizados. *(nível de evidência: C)*

3. Infecção

O uso de rins de doadores portadores de infecção deve obedecer ao decreto 2266 - consentimento pós-informado

- Doadores com **sorologia positiva para HIV** serão recusados. Doadores pertencentes a grupo de risco, mesmo com sorologia negativa, poderão ser aceitos a critério do Centro Transplantador, após assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor (ou responsável legal).

(nível de evidência: C)

- **Infecção bacteriana:** doadores portadores de processo séptico sistêmico não serão utilizados. Outros processos infecciosos localizados e de origem primária não renal, incluindo-se infecção do sistema nervoso central poderão ser utilizados. Nestes casos, a Organização de Procura de Órgãos (OPO) deverá colher material de secreções para cultura ou para diagnóstico específico.

(nível de evidência: C)

- **Infecção pelo vírus B da hepatite:** Doadores portadores de sorologia positiva para o vírus B da hepatite (HbsAg positivo) poderão eventualmente ser utilizados para receptores sorologicamente semelhantes ou para receptores anti-HbsAg positivos, após discussão e assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor. Deve-se considerar a possibilidade de emprego de lamivudine no pós-transplante.

(nível de evidência: B)

- **Infecção pelo vírus C da hepatite:** Doadores portadores de sorologia positiva para vírus C da hepatite (anti-HCV) eventualmente poderão ser utilizados para receptores HCV positivos, após discussão e assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor. (Morales et al 1995; Pirsch et al 1992)

(nível de evidência: B)

- Doadores portadores de **sorologia positiva para tripanossomíase sul-americana** eventualmente poderão ser utilizados pós discussão e assinatura de um consentimento pós-informado pelo receptor.

(nível de evidência: C)

4. Condição hemodinâmica

- Não serão utilizados doadores que se apresentem com choque persistente por mais de 12 horas, não responsivo às medidas terapêuticas clássicas.

(nível de evidência: B)

- Em todos os demais estados de instabilidade hemodinâmica transitória, qualquer que seja o valor de creatinina, desde que com função renal prévia inicial adequada, após avaliação clínica, os doadores poderão ser utilizados.

(nível de evidência: C)

5. Neoplasias malignas

Doadores portadores de neoplasias de pele localizada e de baixa morbidade e de tumores primários do SNC, exceto meduloblastoma ou glioblastoma e não operados serão utilizados. Todos os demais tumores malignos serão recusados. (Council of Europe International Consensus 1997)

(nível de evidência: B)

III. Estudo do receptor

III. 1. Receptor para Transplante renal com doador vivo

O paciente deve ter uma avaliação clínica (história e exame físico, avaliação da pressão arterial) e laboratorial adequada. Dentre os exames necessários, destacam-se:

- Tipagem sanguínea ABO
- Tipagem HLA, classe I (A e B) e classe II (DR)
- Prova cruzada (realizada com linfócitos totais, linfócitos T + antiglobulina humana e com linfócitos B)
- Uréia, creatinina, eletrólitos, hemograma completo, glicemia de jejum, ácido úrico, proteínas totais e frações, cálcio, fósforo, enzimas hepáticas (TGO, TGP- gama-GT), lipidograma, coagulograma (PSA - antígeno prostático específico - para pacientes do sexo masculino com idade superior a 40 anos).
- Sorologia para doença de Chagas, citomegalovírus, HIV, hepatite B e C (se sorologia positiva, necessária avaliação de carga viral por PCR), toxoplasmose, sífilis e vírus Epstein-Baar.
- No momento, sorologia positiva para HIV é contra indicação para transplante.
- Exame parasitológico de fezes negativo. Mesmo assim, recomenda-se o uso de tiabendazol ou albendazol no pré-transplante ou no pós-operatório imediato.
- Radiografia de tórax é sempre necessária. Em pacientes idosos ou diabéticos é útil a radiografia do abdome para avaliação das possíveis calcificações arteriais, que não são contra indicação para a cirurgia, embora a tornem mais difícil. Teste de função pulmonar (opcional).
- Avaliação cardiológica: importante em pacientes sintomáticos, nos diabéticos com idade superior a 45 anos (ECG e eco-doppler) e nos pacientes com idade superior a 60 anos;

A cinecoronariografia é o exame mais adequado, embora o teste ergométrico com MIBI ou a cintilografia miocárdica com MIBI + dipiridamol sejam exames menos invasivos e úteis no diagnóstico de coronariopatia.

- A ultra-sonografia abdominal é sempre necessária. Para mulheres, incluir ultrassom pélvico e para homens com idade > 50 anos com PSA alterado incluir ultrassom de próstata.
- A endoscopia digestiva não é realizada de rotina, exceto em casos sintomáticos e suspeitos de hipertensão portal.
- Avaliação do trato urinário inferior, com uretrocistografia miccional ou estudo urodinâmico, indicada de acordo com a doença de base (casos com diagnóstico etiológico não definido mas sugestivo de nefropatia do refluxo e/pou uropatia obstrutiva ou com antecedentes de ITU e/ou com anúria). Pacientes portadores de bexiga neurogênica, ou aqueles com bexiga pequena, principalmente em consequência de tuberculose renal, devem ser submetidos a ampliação vesical ou a construção de neobexigas continentes com alça intestinal.
- Exame ginecológico incluindo citologia oncológica (para mulheres) e exame prostático (para homens).
- A nefrectomia bilateral dos rins primitivos está indicada em poucas situações, tais como calculose renal, refluxo vésico-ureteral importante, neoplasia renal, pielonefrite aguda de repetição e nos casos de portadores de doença renal policística quando os rins são volumosos (impedindo a colocação do enxerto) ou nos casos de sangramento ou infecção dos mesmos. Na atualidade a nefrectomia bilateral para controle de hipertensão arterial praticamente está abolida.
- Candidatos para transplante renal com idade > 50 anos devem ser avaliados quanto à existência de câncer pré-existente.

(nível de evidência: C)

III.2. Receptor para Transplante renal com doador CADÁVER

Todos os pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico têm o direito de serem inscritos no Cadastro Técnico Único de Transplante de Rim da SES do seu Estado (Lei Federal nº 9.434/97). Poderão, ainda, ser inscritos pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal em tratamento conservador com taxa de filtração glomerular (clearance de creatinina) menor que 20 ml/min/1,73 m² de superfície corporal.

Pacientes que já tenham sido submetidos a transplante renal e que atualmente encontram-se em tratamento dialítico podem ser inscritos no Cadastro Técnico Único, porém considera-se como data da primeira diálise, a data em que o paciente reiniciou o tratamento dialítico após a perda do enxerto. Nos casos em que ocorreu perda "aguda" do enxerto (nos primeiros 6 meses após o transplante), será considerada a data da primeira diálise independente do transplante.

III.2.a. Critérios de CLASSIFICAÇÃO de receptores no Cadastro Técnico Único

Os pacientes inscritos no Cadastro Técnico Único da Central de Transplante poderão ser classificados por tempo de espera ou tempo em diálise (enquanto não forem adotados outros critérios, como por exemplo, seleção por compatibilidade HLA).

III.2.b. Critérios para PRIORIZAÇÃO de receptores no Cadastro Técnico Único

1. Ausência de via de acesso para tratamento dialítico.
2. Doador criança (menor de 12 anos) para receptor criança (menor de 12 anos).

Podem ser discutidos outros critérios de priorização, tais como, receptores crianças, casos com correção cirúrgica de bexiga (ampliação vesical), pacientes diabéticos, receptores hipersensibilizados com prova cruzada negativa, protocolos de estudo, etc.

IV - MANUSEIO DO DOADOR E RECEPTOR

IV - 1. MANUSEIO DO DOADOR E RECEPTOR NO ATO CIRURGICO

IV-1.1 MANUSEIO DO DOADOR

Recomendações:

- 1) O doador vivo deve ser hidratado no pré-operatório imediato. Nas duas horas que antecedem a cirurgia usar 500 ml de solução fisiológica e 500 ml de solução glicosada a 5%

(nível de evidência : C)

- 2) Durante o ato cirúrgico usar solução fisiológica ou ringer lactato para manter alta a diurese e, na fase pré- remoção do rim, usar 250 ml de manitol a 20%.

(nível de evidência: C)

- 3) Para a perfusão do rim as soluções mais frequentemente usadas são Euro- Collins ou Belzer, a 4 graus centígrados, sendo, a seguir, o rim mantido em sistema refrigerado. No caso de doador vivo, o rim perfundido é mantido em bacia estéril, banho com solução fisiológica gelada (ou ringer lactato), mais blocos de gelo dessa solução, até o momento do implante. Um campo estéril deve proteger o rim do gelo. No caso de doador cadáver o rim perfundido deve ser embalado em sacos plástico estéreis, com solução gelada (normalmente usa-se 3 a 4 sacos); o órgão assim embalado é então colocado em recipiente térmico, com gelo, onde deverá permanecer até o momento do implante.

Comentários.

O doador vivo já deve chegar ao pré-operatório imediato com uma hidratação adequada que pode ser iniciada 8 a 10 horas antes da cirurgia (2000 ml de soro glicosado a 5%) objetivando-se um débito urinário de 1,5 ml/kg/h.

(nível de evidência : C).

De acordo com o grau de ansiedade deverá receber medicação pré-anestésica.

A anestesia mais freqüentemente utilizada é a geral, podendo ser acompanhada de uma peri dural ou sub-costal com o objetivo de minimizar a dor no pós operatório.

Durante a anestesia deve ser evitado o uso de relaxantes neuro musculares de ação prolongada e de excreção renal. Manter ventilação adequada para que não ocorra hiper ou hipocapnia que podem levar a vasoconstrição da artéria renal.

O doador cadáver também deve ser mantido adequadamente hidratado com monitoração visando à estabilidade hemodinâmica. A pressão arterial sistólica deverá ser mantida em torno de 90 a 100 mm Hg. A maioria irá necessitar vasopressores, sendo a dopamina, na dose inicial de 2 microg/kg/min, a mais freqüentemente utilizada, seguida da dobutamina, adrenalina e fenilefrina. Doses de dopamina superiores a 10 microg/kg/min causam vasoconstrição generalizada, incluindo os vasos renais. Deve haver um cuidadoso equilíbrio entre o uso de cristalóides, colóides e os vasopressores, principalmente, quando se visa a retirada de múltiplos órgãos.

A manutenção de um excelente suporte ventilatório deve ser sempre objetivada, o ideal é que a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) fique em torno de 95% com níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP) entre 3 a 5cm de água.

A morte encefálica, devido a destruição do eixo hipotálamo-hipofisário, pode levar a várias alterações hormonais, sendo o diabetes insipidus a mais freqüente e que deve ser corrigida. (Ali et al 1992). Pode ocorrer também a perda da regulação da temperatura corporal, tanto com hiper como hipotermia, sendo que esta última pode levar a importante vasoconstrição, poliúria, alterações hemodinâmicas e acidose metabólica. Deve-se corrigir essas alterações de temperatura o mais precocemente possível.

(Grenvick et al 1992}

Um cuidado especial deve ser observado no transporte do doador da UTI para o centro cirúrgico, mantendo-se a infusão dos líquidos em bomba e adequado suporte ventilatório.

(nível de evidência: C)

Sabe-se que o "tempo de isquemia quente" (período entre a parada da circulação sanguínea do doador e o início da perfusão com a solução de preservação resfriada) e o "tempo de isquemia fria" (período entre a perfusão com a solução de preservação e a restabelecimento do fluxo sanguíneo no receptor) podem interferir na recuperação da função do enxerto. **(nível de evidência B)**

A isquemia quente é extremamente danosa ao enxerto, durante esse período o metabolismo permanece ativo e, rapidamente, as enzimas intracelulares degradam os componentes essenciais, causando a morte celular. A maioria dos órgãos consegue tolerar um período de isquemia quente de no máximo 30 a 60 minutos, sem que ocorra a perda completa da sua função (Belzer et al 1988).

A solução de preservação deve ser resfriada a 4 graus porque a hipotermia diminui a velocidade de degradação enzimática, porem não inibe completamente o metabolismo celular; portanto o período de conservação é limitado (Belzer et al 1988). A hipotermia leva a vários efeitos colaterais que resultam em lesão celular: inibe a bomba de sódio (Na-K ATP ase) provocando a entrada de sódio no meio intracelular que perde sua carga negativa; troca do cloro extracelular pelo potássio intracelular; acúmulo de água e aumento do volume da célula; aumento da concentração de íons cálcio no meio intracitoplasmático.

Mesmo com o metabolismo diminuído, durante o período de conservação as células consomem suas reservas energéticas através a conversão do ATP em ADP e por ocasião da reperfusão haverá liberação de radicais livres de oxigênio, que são altamente nocivos às células (Clavien et al 1992).

As soluções de perfusão mais utilizadas são a Euro- Collins e Belzer (UW) que permitem a conservação do rim por 30 a 40 horas. Com o aumento das doações de múltiplos órgãos, concomitantemente vem aumentando o uso da solução de Belzer que contém glutatation, adenosina e alopurinol e que sabidamente é melhor para a preservação de

fígado e pâncreas, porem, num estudo europeu com a participação de 54 centros foi demonstrado que tal solução confere um melhor resultado, também, ao transplante renal.(Ploeg et al 1992)

IV-1.2 MANUSEIO DO RECEPTOR

Recomendações

1) O paciente a ser transplantado deve ser dialisado um a dois dias antes do transplante de doador vivo ou no mesmo dia nos casos de doador cadáver, se necessário. Deve-se cuidar para que o paciente não fique hipovolêmico.

(nível de evidência: C)

2) Em pacientes que receberão drogas antilinfocíticas (OKT3 ou ATG) a correção da hiperhidratação (se presente) é mandatória para evitar edema agudo de pulmão. **(nível de evidência: B)**

3) Exames necessários no pré operatório imediato: sódio, potássio, bicarbonato, hematócrito e creatinina

O hematócrito, de preferência, não deve ser inferior a 25, caso o seja, deve ser transfundido durante o ato cirúrgico.

(nível de evidência C)

É importante o valor da creatinina sérica para a avaliação da função renal no pós operatório.

(nível de evidência: C).

4) Antibiótico : antibiótico profilático deve ser iniciado uma hora antes da cirurgia e mantido por 48 horas ou até a retirada da sonda vesical

(nível de evidência: B)

5) Durante o ato cirúrgico, o paciente deve ser expandido com solução fisiológica, procurando-se deixá-lo aproximadamente 3% acima do peso seco.

(nível de evidência: C).

O uso de cateter venoso central pode ser útil nos casos de doador cadáver.

Antes do término das anastomoses vasculares administra-se 40mg de furosemda endovenosa e/ou manitol a 20% - 250ml.

(nível de evidência: C)

A pressão arterial média deve ser mantida por volta de 100mmHg.

6)A anestesia pode ser a peridural ou a geral, tomando-se o cuidado de não usar drogas de excreção renal.

(nível de evidência: B)

Comentários

A decisão de dialisar um paciente imediatamente antes do transplante depende de vários aspectos, tais como: tempo da última diálise, avaliação clínica (sinais de hipervolemia) e eletrólitos, particularmente o potássio. Nos pacientes com insuficiência cardíaca ou hiperidratação, uma diálise pré-operatória, de uma ou duas horas pode ser suficiente. O uso de membrana biocompatível na diálise pré operatória não parece ter um impacto significativo no curso da necrose tubular aguda pós transplante (Valeri et al 1996) mas esse assunto é controverso.

A hipovolemia e a hipotensão durante e após a cirurgia podem ser fatores que causam função retardada do enxerto (Shoskes et al 1996) (Rosenthal 1996).

Quando se usa OKT3 ou ATG na terapêutica de indução é necessária a depleção de volume para evitar a síndrome da primeira dose e especialmente o edema agudo de pulmão, contudo, a hipovolemia, pode favorecer que ocorra função retardada do enxerto. É, portanto necessário um cuidadoso controle do status de hidratação do paciente.

Bloqueadores do canal de Cálcio, devido sua função vasodilatadora, podem ser usados concomitantemente, permitindo uma melhor hidratação e, conseqüentemente, prevenindo a necrose tubular aguda. (Neumayer et al 1992)

Nos exames pré operatórios imediatos é de boa prática se incluir nova tipagem ABO, RX de tórax e eletrocardiograma, principalmente nos receptores de rim de cadáver. O antibiótico profilático que mais freqüentemente vem sendo usado em nosso meio é a Cefazolina em doses que variam de 1 a 2g no pré-operatório imediato, seguidas de 0,5 a 1g de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas respectivamente.

(nível de evidência: C)

Ao se escolher a anestesia para o paciente renal deve-se levar em conta que, em geral, ele tem comprometimento de outros órgãos, muitas vezes é hipertenso, tem comprometimento miocárdico, diabetes, vasculopatia, anemia, neuropatia periférica, derrame pleural, desnutrição, etc. Se considerarmos que no Brasil eles permanecem muitos anos na fila de espera para receber um rim de cadáver se somam muitas complicações decorrentes da própria doença renal e também do tratamento dialítico. A anestesia pode ser geral ou peridural, uma desvantagem desta última é a possibilidade de desencadear hipotensão arterial o que pode comprometer a perfusão do enxerto e outra desvantagem é o desconforto que o paciente pode ter em cirurgias que se prolongam muito. Quanto à anestesia geral deve-se ter muito cuidado com as drogas de eliminação renal, principalmente, com os relaxantes neuro-musculares.

(nível de evidência: C)

É de fundamental importância que se conheça as medicações que o paciente utiliza no pré operatório.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina interferem com os anestésicos, levando à hipotensão arterial, freqüentemente associada à bradicardia, que pode ser corrigida com infusão de cristalóides e efedrina..Os de meia vida curta, como por exemplo, o Captopril devem ser suspensos na véspera da cirurgia e os de meia vida longa, 48 horas antes, quando possível.

Os bloqueadores do canal de cálcio não precisam ser suspensos, porem, é importante lembrar que a associação verapamil- halotano e verapamil- influrano podem causar bradicardia e depressão miocárdica, enquanto que a associação nifedipina-influrano pode causar hipotensão arterial. Os beta bloqueadores não devem ser suspensos(Ianhez et al 2001).

Antes da indução anestésica, é importante tomar cuidado com a fístula artério-venosa, protegendo-a e evitando canulizar veias ou artérias próximas a ela.

IV -2 MANUSEIO DO DOADOR E DO RECEPTOR NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

IV-2-1. MANUSEIO DO DOADOR

Recomendações

1) Manter hidratação parenteral nas primeiras 24 horas.

(nível de evidência C)

2) Analgesia adequada às necessidades do paciente.

(nível de evidência C)

3) Manter sonda vesical por 24 horas, com monitoração da diurese.

(nível de evidência C)

4) Monitoração da freqüência cardíaca e pressão arterial.

Comentários

O doador vivo, no pós operatório deve receber atenção constante da equipe de enfermagem, pois, embora as complicações sejam pouco freqüentes deverão ser detectadas precocemente.

As complicações mais comuns são:

- hemorragia
- atelectasia pulmonar
- pneumotórax

Aproximadamente 2% dos doadores apresentam complicações mais graves, como embolia pulmonar, sepse, insuficiência renal, hepatite e infarto do miocárdio (Jones et al 1997)

A despeito de todos os cuidados, o risco de mortalidade do doador é estimado em 0,03% e o de morbidade em 0,23% (European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation, part 1, 2000)

IV. 2.2. - MANUSEIO DO RECEPTOR

Recomendações

1) Hidratação :

- parenteral - com solução fisiológica ou glico-fisiológica, 1000 ml de 6/6 h. No caso de grandes volumes urinários é necessário aumentar a hidratação. É importante manter o paciente com pressão arterial normal. Hipotensão deve ser evitada (manter controle horário dos sinais vitais)

Nos casos de ausência de diurese a hidratação deve ser restrita.

O uso de albumina raramente é necessário.

- oral - água ou sucos, 4 horas após o término da cirurgia.

(nível de evidência: C)

2) Analgesia :

A cirurgia do transplante causa pouca dor e quase sempre é controlável com dipirona.

(nível de evidência: C)

3) Protetores gástricos: Devem ser utilizados.

(nível de evidência: C)

4) Sonda vesical:

Importante para o controle do volume urinário, cujo fluxo deve ser observado freqüentemente, pois, inicialmente pode ser muito elevado, tendendo a normalizar-se no segundo ou terceiro dia do pós operatório. Às vezes, a urina é hematúrica nas primeiras 24 ou 48 horas, podendo levar à obstrução da sonda vesical, a qual deve ser prontamente desobstruída.

(nível de evidência: C)

5) Profilaxia de trombose venosa profunda

(nível de evidência: C)

6) Exames laboratoriais:

No pós-operatório imediato é importante o controle de: hematócrito, sódio, potássio, pH e bicarbonato venoso.

Quando a evolução é satisfatória, raramente temos necessidade de corrigir o nível dos eletrólitos ou o pH.

Nos pacientes que não urinam no pós-operatório imediato a avaliação do nível sérico de potássio é fundamental, pois, pode haver hiperpotassemia severa, necessitando terapêutica urgente. Esses pacientes devem permanecer em programa de hemodiálise até apresentarem diurese e melhora da função renal.

Quando a evolução do transplante é favorável a creatinina sérica no primeiro pós operatório deverá cair 50% do valor pré- operatório, no segundo dia deverá estar dentro dos níveis normais.

Nos casos de transplante com doador cadáver a queda dos níveis de creatinina sérica costuma ocorrer de forma muito mais lenta.

(nível de evidência: C)

Comentários:

Nos casos de transplante com doador vivo a diurese deve ocorrer entre 5 a 30 minutos após o desclameamento dos vasos, e costuma se apresentar com volume alto nas primeiras 12 horas, geralmente superior a 200 - 300ml/hora. Isso ocorre devido a expansão de volume que esses pacientes apresentam, associado ao uso de Manitol, diuréticos, aumento da osmolaridade e a uma provável disfunção tubular.

A reposição de volume não deve ser integral, mas sim, baseada em dados clínicos usuais como pressão arterial, frequência cardíaca, câimbras e sede.

(nível de evidência: C)

Quando ocorrer oligúria deve-se pensar em hipovolemia devido desidratação, principalmente quando o paciente foi dialisado antes da cirurgia e perdeu muito líquido, ou como consequência a uma sequestração de fluidos pela cirurgia por si só.

(nível de evidência: C)

Quando ocorrer anúria pensar em complicações vasculares, sendo que o diagnóstico deve ser feito prontamente, com auxílio de cintilografia com DTPA e/ou Ultrassonografia com Doppler. Se for constatado adequado fluxo sanguíneo, procurar obstrução ureteral ou fístula urinária o que habitualmente ocorre na junção uretero-vesical. Não sendo encontradas alterações, está indicada a biópsia do enxerto. (Salomão et al 2000) Hematúria, em geral, é consequência do implante ureteral; se for importante pode levar a obstrução da sonda vesical com aumento da pressão intra-vesical e dano para anastomose uretero-vesical, por vezes, é necessária a irrigação bexiga com sonda de 3 vias com soro fisiológico para evitar a obstrução.

(nível de evidência: C)

Após hipovolemia e obstrução urinária a Necrose Tubular Aguda é a causa mais freqüente da oligúria pós- transplante, sendo mais comum em transplantes com rim de cadáver onde ocorre em média em torno de 40%. (European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation part 1, 2000)

Outras complicações que ocorrem no pós operatório imediato são os sangramentos e hematomas. (European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation, part 1, 2000)

Atualmente com as técnicas mais apuradas na realização das provas cruzadas pre transplante, as rejeições hiper agudas são muito raras.

Os pacientes com vasculopatias, os diabéticos, os idosos e aqueles com varizes de membros inferiores, devem fazer profilaxia para evitar trombozes venosas profundas, iniciando exercícios de flexão dos membros inferiores logo após a cirurgia e nos casos mais graves usar heparina de baixo peso molecular.

(nível de evidência: C)

V. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PÓS-TRANSPLANTE

V. 1. COMPLICAÇÕES VASCULARES

V.1.1. TROMBOSE DE ARTÉRIA RENAL

- **Prevalência:** Pouco freqüente, em torno de 1% (Lacombe 1975)
- **Etiologia:** Tem como principal causa o erro técnico, mais comumente nas anastomoses de vasos de pequeno diâmetro (Nerstren et al 1972), seguindo-se das causas imunológicas, como nos episódios de rejeição hiperaguda ou aguda acelerada, sugerindo dano endotelial mediado por anticorpo (Harmer et al 1990). Doses elevadas de ciclosporina podem estar associadas com uma incidência de 7% de trombose arterial (Kahan 1989).
- **Quadro clínico:** anúria súbita e ausência de fluxo arterial renal ao eco-doppler são dados para o diagnóstico. A anúria pode ser mascarada na presença de função residual dos rins nativos.
- **Diagnóstico:** A confirmação pode ser feita com eco-doppler, cintigrafia renal com radio-isótopos (99Tc-DTPA), angio-ressonância com gadolínio ou com arteriografia renal clássica. Há também grande aumento da DHL sérica (acima de 1.500 U).
- **Diagnóstico diferencial:** rejeição humoral.
- **Tratamento:** A reoperação deve ser imediata. Em raríssimos casos, quando o diagnóstico e a intervenção cirúrgicas são precoces, é possível salvar o enxerto. Em geral, a nefrectomia do enxerto é a regra, não devendo ser adiada, pois se acompanhada de sepsis a mortalidade é alta (Louridas et al. 1987).

- **Profilaxia:** Escolha adequada do leito vascular onde será feita a anastomose arterial. Atenção para os casos com hematócrito acima de 37%. Em pacientes com história anterior de trombose arterial ou trombose venosa pós-transplantes ou em fístula AV, investigar a presença de anticorpo anti-cardiolipina e iniciar anti-coagulação pós-transplante imediato (Gray 1994). **(nível de evidência: A)**

V.1.2. TROMBOSE DE VEIA RENAL

- **Prevalência:** entre 0,3 e 6% (Jones et al. 1988; Duckett et al. 1991) atingindo 10% das crianças de 2-5 anos de idade (Singh et al 1997).
- **Etiologia:** Em geral se deve a fatores técnicos como torção, dobradura ou estenose da anastomose, compressão por hematoma ou linfocele.
- **Quadro clínico:** ocorre em geral entre 3 a 9 dias após o transplante. A clínica varia entre desde a ausência de função primária do enxerto a anúria súbita, hematúria, dor local, aumento do enxerto e ruptura renal com hemorragia grave.
- **Diagnóstico:** o eco-doppler apresenta pico arterial sistólico agudo com ausência ou inversão da onda diastólica. Ausência de fluxo venosos. Em caso de dúvida, a angioressonância confirma o diagnóstico.
- **Diagnóstico diferencial:** rejeição humoral, rejeição vascular e NTA grave
- **Tratamento:** a cirurgia deve ser imediata. A precocidade do diagnóstico e da intervenção cirúrgica são fundamentais pois o tempo limítrofe para salvar o enxerto é de 1 hora após o evento trombótico.
- **Profilaxia:** consiste em aprimorar a técnica de anastomose vascular. Evitar hipotensão no intra e no pós-operatório imediato. Escolha adequada do leito vascular onde será feita a anastomose. Em pacientes com história anterior de trombose arterial ou trombose venosa pós-transplantes ou em fístula AV, deve ser discutida a possibilidade anticoagulação e/ou uso de anti-agregantes plaquetários (Gray 1994). **(nível de evidência: b)**

V.1.3. LINFOCELE

- **Prevalência:** complicação relativamente comum com incidência em torno de 10% (0,6 a 18%)
- **Quadro clínico:** A maioria das coleções é pequena (< 3cm de diâmetro) e assintomática, resolvendo-se espontaneamente com o tempo. Linfocelos maiores manifestam-se clinicamente entre 15 e 180 dias após o transplante devido à compressão de estruturas adjacentes como ureter, bexiga e vasos ilíacos, podendo ocorrer disfunção do enxerto, massa palpável, hidronefrose e edema do membro inferior do lado do transplante (Teruel et al. 1983).
- **Diagnóstico:** a presença de linfocele é confirmada por ultrassonografia, com os achados característicos de coleção líquida com ou sem hidronefrose. A aspiração com agulha por técnica estéril confirma o diagnóstico.
- **Diagnóstico diferencial:** deve ser feito com coleção de urina na loja renal. É feito através da punção e análise bioquímica da coleção. Os níveis de sódio potássio, creatinina e uréia na linfa são semelhantes aos do plasma.
- **Tratamento:** Na linfocele não-infectada é feita a drenagem cirúrgica (marsupialização) por via laparoscópica ou cirurgia aberta. É importante que a janela peritoneal criada seja grande o suficiente (>2,5 x 5,0 cm) para evitar recidiva. Nos casos de linfocele infectada deve ser feita a drenagem externa e aplicação de substâncias esclerosantes, como por exemplo iodopovidona.
- **Profilaxia:** ligadura minuciosa dos vasos linfáticos durante a dissecação dos vãos ilíacos do receptor ou do pedículo do enxerto renal. A linfocele pode ter como etiologia a rejeição aguda (Gray 1994 e Lipay 1999) **(nível de evidência: b)**

V.1.4. ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL

- **Prevalência:** ocorre em 2 a 10% (média 3,7%) (Benoit et al 1990)
- **Quadro clínico:** hipertensão arterial severa pós-transplante com disfunção renal e/ou a presença de insuficiência renal aguda com NTA prolongada. Com um pico de aparecimento aos 6 meses (Lacombe 1975), pode manifestar-se tão cedo como 2 dias e tão tarde como 2 anos após o transplante.
- **Diagnóstico:** a arteriografia permanece ainda como o padrão ouro para o diagnóstico de estenose de artéria renal (Gray 2001; Kahan 2000). O grau de estenose é considerado significativo se comprometer > 50% da luz arterial. Recentemente, a angiorressonância com gadolínio tem permitido uma avaliação não invasiva e com eficácia comparável a da arteriografia renal convencional (Thornton et al 1999; Luck et al 1999). O eco-doppler é útil como screening, podendo mostrar aumento da velocidade do fluxo sanguíneo >6 kHz (Glicklich et al 1990). O teste com captopril, com dosagem da renina pode ser um método auxiliar no diagnóstico da estenose da artéria renal do rim transplantado (Rengel et al. 1998).
- **Tratamento:** a conduta terapêutica depende da localização e do grau de estenose. O tratamento conservador pode ser utilizado nos casos de estenose leve em que a pressão arterial é controlável com medicação e o nível de creatinina no soro se mantém estável e < 3 mg/dl. A dilatação intra luminal com balão, com colocação de "stent é a terapia de escolha na maioria dos pacientes, especialmente recomendada nos casos de estenose localizada e distando > 1 cm da anastomose. A cirurgia é reservada para as lesões envolvendo a anastomose, ou nas proximidades desta, e nos casos de estenose precoce de artéria renal (Gray 2001; Kahan 2000). **(nível de evidência: b)**

V.2. COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS

As complicações urológicas mais frequentes após o transplante renal envolvem a anastomose ureterovesical (fístula, estenose e refluxo) com uma frequência que varia de 5 a 10% nas diferentes séries (Cranston 2001). Embora raramente fatais, são causas importantes de morbidade, associados-se ocasionalmente com a disfunção crônica ou mesmo a perda do enxerto.

V.2.1. FÍSTULA URINÁRIA

Pode ocorrer ao nível da bexiga, ureter ou cálices renais. O vazamento urinário pode se coletar em volta do enxerto ou ocorrer para o retroperitônio. A fístula urinária pode exteriorizar para a pele através da incisão cirúrgica.

- **Prevalência:** 5,7%
- **Quadro clínico:** Abaulamento da loja, podendo ocorrer extensão para o períneo ou escroto, diminuição da diurese com manutenção da função renal. A fístula urinária pode exteriorizar para a pele através da incisão cirúrgica .
- **Diagnóstico:** ultrassonografia, urografia excretora, ureterocistografia miccional e uroressonância são métodos utilizados para o diagnóstico e caracterização da fístula urinária.
- **Diagnóstico diferencial:** linfocele. A análise bioquímica do líquido (fístula urinária) caracteriza-se por apresentar níveis elevados de uréia, creatinina e potássio.
- **Profilaxia:** baseia-se nos cuidados técnicos por ocasião da nefrectomia do doador, com preservação da vascularização do ureter e da cirurgia de reimplante ureteral. A colocação de duplo jota está indicada sempre que as condições ureterais e/ou vesicais forem consideradas insatisfatórias no intra-operatório.
- **Tratamento:** o tratamento depende do tipo de fístula urinária.

Fístula urinária por problema na implantação uretero-vesical: A manifestação é geralmente precoce, na primeira semana pós-Tx.

Tratamento: cirúrgico. Deve ser feito o reimplante ureteral sempre associado com derivação urinária (duplo jota).

FÍSTULA URINÁRIA POR NECROSE DE URETER: Causada por isquemia, costuma ocorrer na segunda ou terceira semana pós-transplante.

Tratamento: reimplante ureteral. A melhor conduta cirúrgica é a uretero-pielo-anastomose utilizando-se o ureter do receptor, sempre com derivação urinária (duplo jota). **(nível de evidência: b)**

Fístula vesical : A fístula vesical manifesta-se em geral nas primeiras duas semanas, devendo ser suspeitada nos casos em que o reimplante de ureter não tenha sido feito via extra-vesical (Politano Leadbetter). Nestes casos, a ureterocistografia miccional tem valor diagnóstico. A maioria dos casos pode ser controlada somente com a manutenção de sonda vesical de demora. No entanto, lacerações maiores necessitam de exploração cirúrgica imediata com reparo primário e descompressão vesical durante 2 a 6 semanas (Kahan 2001). **(nível de evidência: b)**

V.2.2. OBSTRUÇÃO URINÁRIA

- **Prevalência:** 8,5%
- **Quadro clínico:** perda de função renal com anúria ou diminuição abrupta da diurese. Pode manifestar-se cedo ou tardiamente no pós-transplante associada ou não com infecção urinária.
- **Diagnóstico:** ultrassom que revela hidronefrose. Uro-ressonância pode dar o nível da obstrução.
- **Tratamento:**
 - 1) nefrostomia por punção que além de servir para tratamento da insuficiência renal aguda permite a realização de pielografia que dará informações mais precisas do nível de obstrução.
 - 2) reconstrução da via excretora por cirurgia aberta de anastomose pelo-ureteral, utilizando ureter do receptor ou reimplante do ureter. **(nível de evidência: b)**

V.3. OUTROS

V.3.1. HEMATOMA DE LOJA RENAL

O hematoma de loja costuma ocorrer quase sempre nas primeiras horas do pós-operatório e não é de difícil diagnóstico.

- **Quadro clínico:** Dor local, aumento da loja, anúria ou oligúria, sinais periféricos de sangramento.
- **Diagnóstico:** Queda do hematócrito. A ultrassonografia confirma o diagnóstico.
- **Diagnóstico diferencial:** com ruptura renal ou ruptura parcial da anastomose arterial.
- **Tratamento:** O hematoma deve ser imediatamente drenado pois pode trazer consequências importantes: compressão de veia renal ou ureter, podendo levar a fístula urinária; insuficiência renal aguda e supuração na loja renal. Hematomas pequenos não precisam ser drenados, principalmente se não houver compressão de estruturas importantes ou infecção. A profilaxia do hematoma deve ser feita no ato cirúrgico, através de ligadura cuidadosa dos vasos. O uso de crio-precipitado de plasma pode estar indicado. **(nível de evidência: c)**

V.3.2. RUPTURA RENAL

Manifesta-se como hematoma de loja, só que surge mais tardiamente, após a primeira semana; costuma estar associado com rejeição grave, necrose tubular aguda grave, trombose venosa ou obstrução urinária.

- **Quadro clínico:** abaulamento súbito na loja renal, com dor local, hipotensão e queda de hematócrito.
- **Diagnóstico:** a ultrassonografia revela um hematoma na loja renal. O diagnóstico é sempre cirúrgico.
- **Tratamento:** intervenção cirúrgica imediata, limpeza da loja e sutura da lesão. Nefrectomia nos casos extremos.

- **Profilaxia:** critério mais rigoroso de indicação de biópsia em casos que já apresentem sinais ultrassonográficos de edema renal. Evitar dopamina no intra e pós-operatório imediato. **(nível de evidência: b)**

V.3.3. RUPTURA DA ANASTOMOSE ARTERIAL

Complicação extremamente grave, ocorre por infecção na zona da anastomose arterial conseqüente à fístula urinária, hematoma infectado ou menos freqüentemente por localização na zona da sutura arterial de agente infeccioso proveniente da corrente sanguínea. Pode ainda ser decorrente de falha técnica cirúrgica.

- **Quadro clínico:** semelhante à ruptura, porém com maior gravidade. O quadro clínico é dramático: sinais de choque hemorrágico, associados a aumento da loja renal ou sangramento pela incisão cirúrgica.
- **Diagnóstico:** sempre cirúrgico
- **Tratamento:** cirurgia imediata. Em casos de suspeita de origem infecciosa a remoção do enxerto é mandatória. **(nível de evidência: b)**

VI.4. Infecção por Citomegalovírus

Recomendações:

- 1) O status sorológico deve sempre ser verificado no doador e no receptor antes do transplante (ELISA sensível para anticorpo IgG específico anti-CMV). Tal avaliação permite melhor aferição do risco de infecção/doença por CMV após o transplante, assim como o uso mais adequado de profilaxia. **(nível de evidência: A)**
- 2) Devido à alta prevalência de infecção por CMV após o transplante renal, a investigação sistemática de infecção pelo CMV se justifica em todos os receptores nos 3 primeiros meses. Esta investigação deve ser repetida caso ocorra qualquer episódio febril ou sinal sugestivo de doença por CMV (leucopenia, trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas, disfunção do trato gastrointestinal ou pneumonia dentro do primeiro ano pós-transplante). **(nível de evidência: B)**
- 3) A investigação para infecção por CMV deve incluir a detecção viral nos leucócitos do sangue periférico através da técnica de antigenemia (detecção de antígeno pp65 por imunoperoxidase) ou outra mais sensível. Sorologia seriada deve ser feita para a detecção de soroconversão de status negativo para positivo e/ou da produção de IgM para IgG (lembrando que sua positividade pode ser mais tardia). **(nível de evidência: B)**
- 4) Para que se diminua o risco de infecção por CMV em receptores soronegativos, estes devem receber produtos sanguíneos seguros (produtos sanguíneos selecionados de pessoas CMV soronegativos ou filtrados após depleção leucocitária), quando indicado. **(nível de evidência: C)**
- 5) Todo o receptor soronegativo para CMV que recebe um rim de um doador soropositivo (D+/R-) ou de um doador não sorotipado, deve receber profilaxia iniciada no momento da cirurgia. **(nível de evidência: A)**
- 6) Durante o 1º ano pós-transplante, todo receptor soropositivo para CMV que receber anticorpos anti-linfocitários, monoclonal (OKT3) ou policlonal (ALG, ATG) para terapia de indução ou para a reversão de rejeição aguda esteróide-resistente, deve ser submetido à vigilância rotineira com antigenemia semanal ou quinzenal. Alternativamente, estes pacientes devem receber um curso de ganciclovir profilático durante a duração do tratamento com o anticorpo anti-linfocitário. **(nível de evidência: B)**
- 7) A profilaxia anti-CMV deve ser selecionada a partir de uma das seguintes opções **(nível de evidência A):**

- a) Ganciclovir na dose de 10 mg/kg/dia (5 mg/kg x 2), por pelo menos 14 dias, com ajustes regulares para a função renal;
- b) Ganciclovir oral administrado por período mais longo (2 a 12 semanas) na dose de 2250 a 3000 mg/dia (750 a 1000 mg x 3), com ajustes regulares para a função renal;
- c) Aciclovir oral na dose de 3200 mg/dia (800 mg x 4), por 12 semanas, com ajustes regulares para a função renal;
- d) Valaciclovir oral na dose de 8000 mg/dia (2000 mg x 4), por 90 dias, com ajustes regulares para a função renal;
- e) Globulina hiper-imune administrada semanalmente por 6 semanas (dose alta) ou por 16 semanas (dose baixa);

8) Todo o receptor com CMV doença deve receber um tratamento curativo. Até o presente momento, o único tratamento validado é ganciclovir endovenoso, na dose de 10 mg/kg/dia (5 mg/kg x 2), por pelo menos 14 dias, com ajustes regulares para a função renal. (nível de evidência: A)

9) Alternativamente, estes pacientes (com CMV doença) podem receber ganciclovir endovenoso por 5 dias, seguido de ganciclovir oral na dose de 2250 a 3000 mg/dia (750 a 1000 mg x 3), com ajustes regulares para a função renal, por períodos mais longos (de 2 a 12 semanas) (exceto em pacientes com doença invasiva). (nível de evidência: B)

10) Todo o paciente com infecção CMV assintomática, mas com evidências que sugiram atividade viral (positivação de anticorpos IgM e/ou elevação dos títulos de IgG em pelo menos 4x e/ou antigenemia positiva e/ou positivação do PCR para CMV) em exames de rotina realizados no período inicial após o transplante renal, podem receber um tratamento pré-emptivo de forma a evitar a proliferação viral e, conseqüentemente, o quadro de CMV doença ou deverão ser seguidos de perto para o eventual aparecimento de sinais/sintomas sugestivos de atividade da doença (para, então, serem tratados). (nível de evidência: B)

11) Episódios de rejeição aguda estão claramente associados com CMV infecção ou doença. Nestas situações, o tratamento da CMV infecção ou doença deve ser o objetivo inicial, através de ganciclovir endovenoso, conforme acima descrito. Caso seja necessário, pulsoterapia com metilprednisolona deve ser empregada. Anticorpos anti-linfocitários (ALG/ATG/OKT3) devem ser evitados sempre que possível (nível de evidência: C)

12) No tratamento para CMV em qualquer categoria, a antigenemia pode ser usada como controle de tratamento, como forma de descartar ocorrência de resistência primária ou uso de dose inadequada quando do ajuste para função renal. (nível de evidência: B)

Comentários:

O citomegalovírus é um vírus pertencente à família Herpesviridae. Na maioria das espécies animais estudadas foi possível o isolamento de pelo menos 1 tipo de herpesvírus. **Oito** herpesvírus foram, até o momento, isolados em seres humanos (vírus herpes simplex 1 [HSV-1], vírus herpes simplex 2 [HSV-2], citomegalovírus humano [HCMV], vírus varicella-zoster [VZV], vírus Epstein-Barr [EBV], herpesvírus humano 6 [HHV6], **herpesvírus humano 7 [HHV7] e herpesvírus humano 8 [HHV8 ou Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi]**).

Acredita-se que os seres-humanos são o único reservatório para o HCMV. A transmissão pode ser vertical ou horizontal. Esta última ocorre após contato inter-pessoal direto ou indireto. Várias são as vias de transmissão. A disseminação oral e a respiratória parecem ser dominantes, entretanto, existem evidências para a transmissão sexual e através do leite materno, assim como por transfusões sanguíneas e órgãos e tecidos transplantados. Como conseqüência, é uma infecção endêmica e de alta prevalência na população em geral.

A infecção primária em indivíduos saudáveis, apresenta-se tipicamente como uma síndrome "mononucleose-like" (mal-estar, mialgias, febre, anormalidades das provas de função hepática, linfocitose com excesso de linfócitos atípicos [10-50%]), mas com

ausência de linfadenopatia e dor de garganta, e com monoteste negativo. Esta costuma ser seguida de infecção persistente. A recorrência clínica é geralmente causada por reativação; reinfeção também ocorre, possivelmente devido à diversidade antigênica do CMV e na grande maioria dos casos é sub-clínica.

A infecção pelo citomegalovírus é importante em transplante renal por sua alta prevalência, pela gama variada de síndromes clínicas associadas e pela capacidade imunomoduladora do vírus, assim como pela morbidade e mortalidade que podem resultar.

Definições:

A fim de facilitar a compreensão e, conseqüentemente, o manejo desta infecção, é necessário que sejam estabelecidas algumas definições.

1. *Infecção primária*: Primeiro episódio de infecção pelo CMV. Ocorre em indivíduo com sorologia anti-CMV previamente negativa. Geralmente ocorre positividade da sorologia (IgM e IgG) anti-CMV e da antigenemia para CMV.
2. *Infecção secundária*: Pode ser dividida em i) reativação (quando a cepa viral latente se manifesta clinicamente), ou ii) reinfeção (quando indivíduo portador de infecção latente por determinada cepa do CMV é infectado com uma segunda cepa do mesmo vírus). Esta também é denominada de superinfecção. Ocorre em indivíduos com sorologia IgG anti-CMV positiva; geralmente ocorre positividade da sorologia IgM anti-CMV e/ou elevação do título sérico de IgG anti-CMV. Outros testes que evidenciam a presença viral (como a pesquisa da antigenemia para antígeno CMV pp65) também costumam ficar positivos.
3. *Infecção latente*: Persistência viral, de forma latente, em diversos tecidos do hospedeiro. Estes indivíduos tipicamente apresentam sorologia IgG anti-CMV positiva. Os demais testes (IgM e antigenemia para antígeno CMV pp65) são negativos.
4. *Infecção ativa (ou CMV doença)*: Manifestações clínicas secundárias à infecção pelo CMV, primária ou secundária. Estas podem variar de febre, com ou sem leucopenia, a mialgias e mal-estar, até hepatite ou úlceras gastro-intestinais, pancreatite, pneumonite e mais raramente encefalite. Em transplante renal, a única manifestação inicial pode ser a disfunção do enxerto.
5. *Profilaxia anti-CMV*: Na ausência de profilaxia, a incidência de infecção por CMV **após o transplante** de órgãos sólidos varia de 80 a 100% em combinações D+/R- (ou seja, doador positivo e receptor negativo, sorologicamente para CMV). Profilaxia da infecção. Para isto, o primeiro passo deve ser a compatibilidade sorológica para CMV entre doador e receptor. Preferentemente, sempre deveríamos empregar órgãos de doadores negativos para CMV. Como isto geralmente não é possível, deveríamos sempre escolher receptores negativos quando o doador é negativo. A combinação mais deletéria é a D+/R-, que deve receber profilaxia. Outro importante elemento, geralmente não observado pela equipe encarregada, é a transfusão de sangue (e derivados) CMV negativos. Na profilaxia da doença CMV (necessária na combinação D+/R-, D+/R+ ou D-/R+ [infecção primária ou secundária]), várias abordagens podem ser empregadas. A imunização passiva com gama globulina humana ou com globulina hiper-imune anti-CMV tem sido empregada com relativo sucesso. A segunda é preferível por conter títulos mais altos de anticorpos anti-CMV. O maior problema com estas preparações é o alto custo. Profilaxia com drogas anti-virais (ganciclovir e valaciclovir) também tem sido empregada com relativo sucesso (retardo de infecção por CMV e prevenção de CMV doença). Neste caso, a terapia anti-viral é empregada desde o momento do transplante em grupos considerados de risco (ver abaixo) para o desenvolvimento de CMV doença. O tempo de tratamento profilático é variável, mas, a duração é em média, de 4 a 12 semanas.
6. *Tratamento pré-emptivo*: É uma forma mais específica de profilaxia, empregada por período de tempo mais curto (2 a 3 semanas) e em situações em que existe alta probabilidade do desenvolvimento de doença CMV. Dois situações se destacam: i) quando preparações anti-linfocitárias são empregadas (terapia de indução ou no tratamento de rejeição aguda corticóide-resistente); ii) quando testes para detectar a presença de viremia (antigenemia pp65) são realizados periodicamente, em pacientes

previamente negativos, para detectar precocemente a replicação viral. Uma vez positivos, indicam o tratamento pré-emptivo.

Diagnóstico:

O médico transplantador deve sempre considerar a possibilidade de infecção citomegálica ser a responsável direta ou de forma subjacente por um determinado quadro clínico. Tipicamente, a doença se manifesta entre o primeiro e o sexto mês pós-transplante. O paciente pode apresentar-se com um ou com diferentes combinações dos seguintes sinais e sintomas: febre, fraqueza, indisposição, cansaço, dores musculares e/ou articulares, elevação de creatinina, leucopenia, linfopenia, anemia, plaquetopenia ou infecções oportunistas por fungos, vírus ou parasitárias (por exemplo, pneumonia por aspergilose invasiva associada à viremia ou à pneumonia CMV). A elevação de creatinina pode dever-se tanto a uma lesão diretamente atribuída ao vírus (que melhora com terapia anti-viral) ou à rejeição aguda (efeito imunomodulador do vírus). Além disso, a infecção pelo CMV também é um fator de risco para o desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante associada ao vírus Epstein-Barr. Finalmente, doença órgão-específica pode ocorrer: pneumonia, hepatite, miocardite, retinite e/ou úlceras gastro-intestinais. Na suspeita de doença órgão-invasiva (por exemplo, pneumonia), deve-se submeter o paciente, sem perda de tempo, a procedimentos invasivos diagnósticos (por exemplo, broncospina com lavado e biópsia transbrônquica) a fim de elucidar a etiologia e iniciar prontamente o tratamento específico.

Do ponto de vista laboratorial, inicia-se com a realização dos testes sorológicos, que são principalmente empregados para indicar latência viral nos candidatos a receptor e doador. Sua sensibilidade está muito diminuída no período pós-transplante, devido à imunossupressão induzida por drogas. Portanto, enquanto a positividade de IgM e/ou a elevação dos títulos (em pelo menos 4x) de IgG indicam infecção primária ou secundária, a não positividade destes testes não descarta tais diagnósticos. Frente a uma suspeita clínica de citomegalovírus e sorologia negativa, devemos proceder a um dos seguintes testes: antigenemia pp65 (avaliada em leucócitos de sangue periférico) ou PCR para CMV-DNA. O primeiro é preferível, devido à sua alta sensibilidade e especificidade. O segundo, apesar de sensível, é pouco específico, não distinguindo vírus latente de ativo. Novos testes moleculares, como RT-PCR, teste da captura híbrida direta do CMV-DNA ou teste da amplificação de ácido nucleico baseada em sequência (NASBA) ainda encontram-se em fase de avaliação. (antigenemia e PCR equivalem-se como métodos diagnósticos.)

O diagnóstico pode ser feito também pela demonstração do vírus (ou de sua repercussão) em tecidos obtidos por biópsia (estômago, cólon, esôfago, pulmão e bexiga, entre outros).

Sugestão de esquema de dose de Ganciclovir a ser empregado de acordo com a creatinina sérica:

Creatinina (mg%)	Dose (mg/Kg)	Intervalo
<2	5	12/12h
2-3	5	24
3-5	2,5	24
>5	2,5	dias alternados
HD	5	Pós-HD
DP	2,5	24 h

Em casos de infecção citomegálica resistente ao ganciclovir, deve-se empregar Foscarnet®.

VIII. Rejeição Crônica em Transplante Renal (Nefropatia Crônica do Transplante)

A rejeição crônica do transplante é a principal causa de perda do enxerto após o primeiro ano. Pela dificuldade de se separar o componente de agressão imunológica que levaria à rejeição crônica, de outros fatores de agressão ao enxerto não imunológicos, a designação nefropatia crônica do transplante tem sido mais utilizada recentemente. Existem vários fatores de risco associados ao aparecimento da rejeição crônica, mas o papel exato de cada um destes fatores ainda não está esclarecido: Destacam-se entre eles a condição do órgão doado (idade do doador, causa de morte encefálica, condição hemodinâmica, tempo de isquemia fria e co-morbididades presentes), o esquema imunossupressor utilizado e a presença e intensidade de episódios de rejeição aguda. A tendência atual de maior uso de órgãos "marginais" com o objetivo de aumentar a oferta de órgãos para transplante, deve aumentar o risco e a incidência da rejeição crônica.

VIII. 1. Quadro clínico, definição e impacto

- Piora progressiva da função renal
 - Presença de proteinúria, menor que 1,0 g/dia em 50% dos casos
 - Presença de Hipertensão Arterial (> 90%)
 - Manifestações clínicas usualmente ocorrem após 6 meses de transplante
 - Alterações histológicas típicas: Hiperplasia fibro-intimal das artérias, atrofia tubular e fibrose intersticial e glomerulopatia do transplante.
- Principal causa de perda do enxerto após 1 ano (responsável por 20 a 70% das perdas).

(nível de evidência: B)

Muitas vezes pelo quadro clínico é difícil a separação entre os quadros de rejeição aguda tardia, nefrotoxicidade por ciclosporina ou tacrolimus, recidiva ou GN de novo e rejeição crônica.

1. Fatores de Risco: Imunológicos e/ou não imunológicos

Imunológicos:

- Episódios de Rejeição Aguda **(nível de evidência: A)**
- Baixa compatibilidade HLA **(nível de evidência: B)**
- Rejeições sub-clínicas **((nível de evidência: C)**
- Imunossupressão insuficiente (geralmente por baixa aderência ao regime terapêutico)

(nível de evidência: C)

Não Imunológicos:

- Idade do Doador, desproporção do tamanho entre doador (pequeno) e receptor (grande) **((nível de evidência: B)**
- Raça do Receptor **((nível de evidência: B)**
- Necrose Tubular Aguda **((nível de evidência: B)**
- Nefrotoxicidade **((nível de evidência: A)**
- Diminuição de massa renal **((nível de evidência: C)**
- Hipertensão arterial **((nível de evidência: B)**
- Hiperlipidemia **((nível de evidência: B)**
- Infecção por CMV **((nível de evidência: C)**

O conhecimento dos vários fatores de risco deve ser utilizado com o objetivo de se intervir precocemente em cada um deles com o objetivo de se evitar o aparecimento da rejeição crônica.

VIII. 2. DIAGNÓSTICO

- Suspeita clínica
- Confirmar diagnóstico com biópsia renal
- Diagnóstico diferencial: rejeição aguda, obstrução ureteral, estenose da artéria renal e pielonefrite aguda, nefrotoxicidade crônica por ciclosporina ou tacrolimus, recidiva da doença primária.

O diagnóstico deve sempre ser confirmado por biópsia renal. A intensidade das alterações tubulointersticiais pode variar muito e às vezes pode ser difícil de separar a lesão que ocorreu no doador de um processo progressivo que esteja ocorrendo no

receptor. A intensidade de fibrose tubulointersticial e atrofia tubular observada em biópsias protocolares, isto é, em pacientes com função renal estável, se correlaciona com o desenvolvimento de rejeição crônica na evolução. Este dado sugere que a lesão histológica pode estar presente antes da deterioração da taxa de filtração glomerular.

VIII. 3. TRATAMENTO

Imunossupressão:

Pacientes em uso de esquema tríplice (CSA, AZA, Pred):

- Diminuir dose de Ciclosporina A (120 a 80 ng/ml) e substituir azatioprina por MMF (2,0 gr/dia).

Pacientes em uso de CsA e Pred:

- Diminuir dose de Ciclosporina A (120 a 80 ng/ml) e associar MMF (2,0 gr/dia).

Pacientes em uso de AZA e Pred:

- Substituir azatioprina por MMF (2,0 gr/dia).

Outros esquemas Imunossupressores:

- Diminuir dose de inibidores de calcineurina e associar MMF, caso não esteja sendo usado. Uma opção é usar tacrolimus no lugar da ciclosporina, e vice-versa. Pode-se também substituir o inibidor de Calcineurina por Rapamicina, associado ao MMF e prednisona. A eficácia destes tratamentos propostos ainda não está comprovada, mas podem ser adotados. **((nível de evidência: C))**

Tratamento não Imunossupressor:

- Controle rigoroso da Hipertensão Arterial, utilizando preferencialmente inibidores da ECA ou antagonistas da AII. **((nível de evidência: A))**
- Controle da Dislipidemia (Statinas: Pravastatina?) **((nível de evidência: B))**
- Dieta hipoproteica **((nível de evidência: D))**

Não existe nenhuma terapêutica que comprovadamente bloqueie a progressão da rejeição crônica, mas existe um consenso em se diminuir os fatores que propiciam sua evolução, como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diminuir ou retirar drogas ou associações de drogas potencialmente nefrotóxicas (ciclosporina, tacrolimus, etc). Dados de modelos experimentais de rejeição crônica e de modelos de progressão de insuficiência renal demonstraram bons resultados com a associação de mofetil micofenolato e inibidores da ECA ou antagonistas de receptores de AII.